

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen
Wenckebach - Krankenhauses, Berlin Tempelhof

Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Wolfdietrich Germer

Die chronisch lymphatische Leukämie
unter besonderer Berücksichtigung
maligner Zweitkrankheiten bei 162
beobachteten Fällen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elin Satory de Hoyos geb. Satory
aus Berlin

1967

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen
Wenckebach - Krankenhauses, Berlin Tempelhof
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Wolfdietrich Germer

Die chronisch lymphatische Leukämie
unter besonderer Berücksichtigung
maligner Zweitkrankheiten bei 162
beobachteten Fällen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elin Satory de Hoyos geb. Satory
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Wolfdietrich G e r m e r

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20. Nov. 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
1) Geschichtliches	3
2) Differenzierung der verschiedenen Leukämie- formen und anderer Erkrankungen des lymphatischen Systems	4
3) Namensgebung	4
4) Zuordnung zu akuter bzw. chronischer Form	5
5) Diagnostische Schwierigkeiten bei der Feststellung der lymphatischen Leukämie	5
II. Die chronische lymphatische Leukämie	6
1) Alter der erkrankten Patienten	8
2) Dauer der Krankheit	8
3) Geschlecht der Patienten	9
4) Familiäres Auftreten der Krankheit	10
5) Symptome	10
a) allgemeine Symptome	11
b) spezielle, durch die lymphatische Leu- kämie hervorgerufene Erkrankungen	11
α) Verdrängungsanämie	12
β) hämorrhagische Diathese	12
γ) Antikörpermangelsyndrom	12
δ) Auto-Immun-Hämolytische Anämie	13
6) Zweitkrankheiten	15
a) Was sind Zweitkrankheiten	15
b) Besprechung einzelner Autoren mit spezieller Berücksichtigung der malignen Zweitkrankheiten	15
α) Häufigkeit	15
β) Alter und Geschlecht der Patienten	16
γ) Lokalisation des malignen Tumors	17
δ) Mehrfachgeschwülste	17
7) familiäres Auftreten von Karzinom und Leukämie	18

III. Die chronische lymphatische Leukämie bei 162 beobachteten Fällen im Wenckebach- und Westend-Krankenhaus unter besonderer Berücksichtigung der malignen Zweitkrank- heiten	20
1) allgemeine Beobachtungen	20
a) Krankheitssymptome	20
b) Alter der Patienten	20
c) Geschlecht	21
d) Dauer der Erkrankung	21
e) gleichzeitig bestehende Erkrankungen	23
2) Besprechung der 10 Fälle mit gleichzei- tig bestehender maligner Zweitkrankheit	24
a) Angabe der Krankengeschichten	
b) Besprechung der Krankengeschichten	
c) 2 Tabellen	39
IV. Therapie der Leukämie	41
V. Ursache der Leukämie	45
1) Alter und Geschlecht	
2) Erblichkeit	
3) Röntgenbestrahlungen	
4) Virusätiologie	
VI. Leukämie und Karzinogenese	50
1) gemeinsame Genese	
2) Karzinomentstehung auf dem Boden der Leukämie	
3) Zytostatika	
VII. Schlußfolgerung	53

E I N L E I T U N G

Viele Leukämie-Patienten leiden häufig gleichzeitig neben ihrer Grundkrankheit noch an anderen Erkrankungen.

Oft ist die Leukämie (das heißt die durch diese Krankheit hervorgerufenen Gewebeveränderungen und die damit im Zusammenhang stehende geschwächte und abgewandelte Reaktionslage des Organismus) Ursache für das Auftreten dieser Krankheiten.

Verschiedene Beobachtungen u.a. von MOERTEL, CORNES, LAWRENCE, GROSS, WEITZEL, PISCIOTTA, OSGOOD, SCOTT, BERESFORD, WALTHER, ENGELBRETH u.a. haben ergeben, daß die Leukämie und besonders die chronische lymphatische Leukämie öfters mit malignen Tumoren vergesellschaftet ist. Die Meinungen darüber, ob ein Zusammenhang zwischen dem gleichzeitigen Auftreten dieser beiden Erkrankungen besteht, gehen auseinander.

Im folgenden sollen 10 beobachtete Fälle (aus einer Anzahl von 162 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie) aufgezählt werden, die beide Krankheiten: chronische lymphatische Leukämie und malignen Tumor, gleichzeitig aufwiesen.

Einleitend werden einige Charakteristika, Besonderheiten und Symptome der chronischen lymphatischen Leukämie besprochen.

Im Jahre 1845 hat VIRCHOW erstmals die Leukämie von anderen Krankheiten abgegrenzt und sie als Mißverhältnis zwischen roten und weißen Blutzellen beschrieben. Er schlug die Bezeichnung "Weißes Blut" für diese Krankheit vor.

Weitere Fälle von Leukämie wurden in demselben Jahr von den Engländern CRAIGIE und BENNET beschrieben.

Jedoch wurde die Leukämie zu dieser Zeit noch nicht weiter differenziert und in die akute und chronische Verlaufsform eingeteilt oder in die chronische lymphatische und chronische myeloische Leukämie aufgegliedert. Die Differenzierung der verschiedenen Leukämieformen und anderer Erkrankungen des lymphatischen Systems gelang erst durch die modernen Färbemethoden, die EHRLICH im Jahre 1877 entdeckte.

Erst während der letzten Jahre (z.B. DAMESHEK 1958) wurde die chronische lymphatische Leukämie von der Lymphosarkomatose pathologisch-histologisch abgegrenzt und jede der beiden Krankheiten als selbständiges Krankheitsbild begriffen. Einige Autoren wie zum Beispiel FURTH, GUGLIELMO u.a. haben diese Differenzierung jedoch nicht anerkannt.

Die Leukämie hat in der Vielfalt ihrer Erscheinungsbilder in der Literatur zu verschiedenen Namensgebungen geführt. Für die chronische lymphatische Leukämie sind folgende Bezeichnungen gebräuchlich.

1. In der deutschen Literatur:

Lymphadenose
chronische leukämische Lymphadenose
Leukose
subleukämische- und aleukämische
Lymphadenose (als besondere Verlaufs-
formen der Lymphadenose)

2. In der anglo-amerikanischen Literatur
(nach FORKNER):

lymphatic leukemia
subleukemic or aleukemic leukemia
lymphogenous leukemia
lymphadenosis
leukosis.

Unterschiedliche Meinungen herrschen über die Zuord-

nung der akuten oder chronischen Form der Krankheit. CUSTER (zit. n. HEILMEYER) bringt folgende Einteilung in Vorschlag:

Überlebenszeiten von mehr als einem Jahr werden als chronische Leukämie bezeichnet.

Überlebenszeiten von drei bis sechs Monate bis zu einem Jahr gehören in die Gruppe der subakuten Leukämien.

Ein Krankheitsverlauf von weniger als sechs Monaten entspricht einer akuten Leukämie.

Schwierig kann die Differentialdiagnose der chronischen lymphatischen Leukämie gegenüber leukämoiden Reaktionen bei und nach Infektionen, bei Toxineinwirkung oder Karzinomatose sein (KLEEMAN). Die Abgrenzung gegenüber Lymphosarkomatose oder tumorbildenden Lymphomatosen ist zuweilen unmöglich, wie auch MEYER-LAACK und HEILMEYER bestätigen.

Trotz leukämischer Gewebeveränderungen ist die Leukämie gelegentlich nicht aus dem Blutaussstrich zu erkennen. Diese Gegebenheiten machen es möglich, daß Diagnosefehler auftreten, auch wenn Knochenmark, Blutaussstrich oder Lymphknotenpunktate untersucht werden.

HEILMEYER teilt die Lymphadenosen in vier Gruppen ein:

1. Lymphoblastenleukämie (akute lymphatische Leukämie)
2. Chronische leukämische Lymphadenose (chronische lymphatische Leukämie)
3. Besondere Verlaufsformen (aleukämische und subleukämische Lymphadenose)
4. Tumorbildende Lymphadenosen (Lymphosarkom, Lymphoblastomatose, Thymosarkom und entsprechende leukämische Verlaufsformen).

II. DIE CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

Die chronische lymphatische Leukämie ist fast immer mit normochromer, normozytärer Anämie, die im Spätstadium in eine hypochrome Anämie übergeht, vergesellschaftet. Der Färbeindex liegt um 1, der Hb_E um 32%, die Hämatokritwerte sind reduziert.

Thrombopenien werden entweder durch zunehmende Markinfiltration oder autoimmunologische Vorgänge bedingt.

In den meisten Fällen liegt die Leukozytenzahl zwischen 50 000 und 200 000, wobei in kurzen Intervallen weitgehende Variationen auftreten können. Die Zahl der Lymphozyten liegt zwischen 60% bis 90%. Es sind meist kleine Zellen, die den kleinen Lymphozyten mit kräftiger Kernfärbung und schmalem, blaßblauem Zytoplasma in ihrem Erscheinungsbild weitgehend ähneln.

Im Gegensatz zu den normalen Lymphozyten findet man bei den leukämischen Lymphozyten stärkere Größenunterschiede sowie häufig Nacktkernigkeit und Vakuolen im Zytoplasma. Ebenso gibt es Einbuchtungen des Kernes, Auflockerung des Chromatingerüstes und Verlust der Azurgranulation. Bei den öfter auftretenden größeren Zellformen handelt es sich um Prolymphozyten. Sehr unreife Zellen sind bei der chronischen lymphatischen Leukämie ungewöhnlich, sie treten nur in der Terminalphase auf.

Die Gumprechtschen Schollen sind entweder ausgeschwemmte, leicht lädierbare Retikulozyten oder Lymphozyten mit erhöhter mechanischer Fragilität.

Der besondere Wert der Knochenmarkuntersuchung liegt in der Erkennung subleukämischer und aleukämischer Formen, sowie der Initialstadien, bei denen Blutbildver-

änderungen fehlen. In 10% - 20% der Fälle findet man eine gesteigerte Erythropoese mit Vermehrung von Normo- und Makroblasten, in anderen Fällen ist die Hämatopoese vollständig zurückgedrängt. Die Zahl der Lymphozyten liegt bei 40% bis 90% (normal 5% bis 15%). Häufig findet man vermehrt Retikulumzellen, allerdings kann im Gegensatz dazu eine Markinfiltration auch ganz fehlen.

Die Lebenszeit der Lymphozyten scheint sehr unterschiedlich zu sein. Man unterscheidet eine Gruppe (10% bis 20% der Lymphozyten) mit einer Lebenszeit von 3-4 Tagen von einer anderen Gruppe mit einer Lebenszeit von 100-200 Tagen.

Innerhalb der leukämischen Zellen gibt es verschiedene Stoffwechsel- und Enzymstörungen, jedoch ist es nicht mit Sicherheit möglich, eindeutige biochemische Unterschiede zwischen leukämischen und normalen Leukozyten nachzuweisen.

Besonders in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kommt es zu einer Verminderung des Serumeisens, im Gegensatz zum Serumkupferspiegel, der bis über 200 μ % ansteigen kann.

Pathologisch-anatomische Veränderungen bei der chronischen lymphatischen Leukämie (ANDERSON) bestehen hauptsächlich in der Überproduktion von Lymphozyten, und es kommt zu einer Vergrößerung der Lymphknoten, der Milz und auch der lymphatischen Elemente in Lungen, Magen-Darm-Trakt, Haut und anderen Organen. Die Lymphknotenvergrößerung kann ausgedehnt sein und oberflächliche sowie tiefe Lymphknotengruppen erfassen. Durch die starke Auffüllung mit Lymphozyten ist die Struktur der Lymphknoten verändert, sowie die Rinden-Markgrenze verschwunden. Die Veränderungen in anderen Organen bestehen hauptsächlich aus leukämischen Infil-

traten, was in der Milz zu starker Hypertrophie führt. In der Leber findet man die leukämischen Infiltrate in den periportalen Feldern und als Zeichen einer Organschädigung, fällt in etwa 50% der Fälle der Bromthaleintest pathologisch aus. In allen anderen Organen kann es ebenfalls zu Lymphozyteninfiltraten kommen, sie sollen hier aber nicht weiter erwähnt werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die an dieser Leukämieform erkranken, ist höher als das Alter der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie. VIDEBAEK gibt bei einer Untersuchungsserie von 127 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie das mittlere Alter mit 60,8 Jahren an. Demgegenüber stehen 79 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie und einem mittleren Alter von 50,5 Jahren.

Ebenso wird von SCHINZ u. REICH sowie REVOL, MILLET u. THIVOLLET, GROSS, WILDHACK und STEINER angegeben, daß diese zwei Leukämieformen auch zwei verschiedene Kurven der Altersgefährdung haben. Besonders ins Auge fällt, daß die chronische lymphatische Leukämie vor dem 40. Lebensjahr relativ selten in Erscheinung tritt und ihren Kulminationspunkt ungefähr im 70. Lebensjahr erreicht. Auch bei weiteren Untersuchungen, z.B. von GROSS, LÜHRS, SCOTT und ENGELBRETH, fällt das höhere Alter der Patienten auf.

Nach dem 70. Lebensjahr sinkt die Zahl der Erkrankungen wieder stark ab, was jedoch durch die mittlere Lebenserwartung bzw. die relativ hohe Sterblichkeit jenseits des 70. Lebensjahres zu erklären ist.

FORKNER beobachtete im Gegensatz zu den obengenannten Autoren, daß das Alter der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie bei 45 bis 54 Jahren seinen Gipfel hat.

Auch HEILMEYER fand bei 60 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie den Gipfel der Häufigkeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (72,5% der Patienten waren älter als 50 Jahre).

Im Gegensatz dazu treten die akuten unreifzelligen Leukämieformen vorwiegend vor dem 10. Lebensjahr auf. Sie werden zwar auch noch bei älteren Personen beobachtet, jedoch in viel geringerem Maße. REVOL beobachtete bei Knaben nach der Pubertät einen steilen Abfall der Erkrankungshäufigkeit, bei Mädchen einen stufenweisen Abfall nach dem 10. und 20. Lebensjahr. Mädchen erkrankten weniger oft an Leukosen als Knaben (nach DAUSSET und FALKENSTEIN sind 67% bis 67,2% Knaben).

Die chronische myeloische Leukämie tritt in der Jugend etwas häufiger auf als die chronische lymphatische Leukämie, sie ist am häufigsten vom 30. bis zum 55. Lebensjahr zu beobachten und nimmt dann zahlenmäßig wieder ab.

Rassische Unterschiede scheinen bei dem Auftreten dieser Erkrankungen nicht ins Gewicht zu fallen.

Über die Dauer der chronischen lymphatischen Leukämie werden unterschiedliche Angaben gemacht.

Das mag darauf zurückzuführen sein, daß teilweise der Zeitpunkt der klinischen Diagnose, teilweise das Auftreten von Lymphknotenschwellungen sowie Anzeichen allgemeiner Ermüdung und Leistungsminderung als Beginn der Erkrankung angesehen werden. Im allgemeinen wird jedoch die Meinung vertreten, daß die chronische lymphatische Leukämie ein Leiden ist, das sich über mehrere Jahre hin erstreckt (MOESCHLIN).

Es gibt Fälle von 10jähriger Dauer, von PISCIOTTA und HIRSCHBOECK sind solche von 25jähriger Krankheits-

dauer beobachtet worden, ODEGAARD (zit. n. HEILMEYER) berichtet über einen Fall mit 35 Jahren Krankheitsdauer.

Im Gegensatz dazu sind Fälle mit nur sechsmonatigem Krankheitsverlauf bekannt (LINKE zit. n. HEILMEYER). Nach HEILMEYER beträgt die Überlebenszeit bei chronischer lymphatischer Leukämie (beobachtet bei 160 Patienten) 46,6 Monate. Bei Frauen sind es 51,7 Monate Überlebenszeit, bei Männern 45,2 Monate.

Das Geschlecht der Patienten

In einer Beobachtungsreihe von GROSS, WILDHACK und STEINER aus dem Jahre 1935 wird die Mortalität an Leukämie

1. von Frauen mit 0,24 pro 10000 Einwohner
2. von Männern mit 0,28 pro 10000 Einwohner angegeben.

Diese Zahlenwerte bestätigen die allgemeine Auffassung, daß Männer häufiger als Frauen an chronischer lymphatischer Leukämie erkranken, und daß die Mortalität der Männer größer ist als die der Frauen mit derselben Erkrankung.

Bei Kleinkindern dagegen ist die Sterblichkeit (an chronischer lymphatischer Leukämie) beider Geschlechter gleich groß.

Ein familiäres Auftreten der chronischen lymphatischen Leukämie wird gelegentlich beobachtet (LAW, REVOL). Aussagen über gehäuftes Auftreten dieses Leidens bei Verwandten oder die Möglichkeit der Erblichkeit können nur durch eingehende Befragungen und ausreichende Beobachtung der sogenannten "Leukämikerfamilien" gemacht werden.

Nur bei statistischer Erfassung einer großen Anzahl

von Patienten und ihrer Verwandten wird sich Genaueres aussagen lassen (DECASTELLO).

Von VIDEBAEK wird angegeben, daß die familiären Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie in jüngerem Alter als gewöhnlich auftreten. Auch wird von ihm angenommen, daß die Krankheit erblich sein kann und daß das familiäre Auftreten der Leukämie nicht auf reinem Zufall beruht.

Die allgemeinen Symptome der chronischen lymphatischen Leukämie nach PISCIOTTA und HIRSCHBOECK (nach ihrer Häufigkeit aufgezählt) sind:

Müdigkeit, Luftmangel, Lymphknotenschwellungen, Bauch-, Rücken- und Brustschmerzen, Gewichtsverlust, Appetitmangel, Verwirrtheit, Ödeme, Knochenbrüche, Kollaps, Schwindel, Gangrän, Koma, Heiserkeit, Claudicatio, Erbrechen.

Die speziellen Zeichen lassen sich am besten darstellen, wenn man wie SCOTT die chronische lymphatische Leukämie in ihre verschiedenen Erscheinungsformen aufgliedert:

1. Klassischer Typ	73,2%
2. Splenomegaler Typ	11,8%
3. Lokale Tumoren	7,3%
4. Spez. Hautläsionen	0,8%
5. Nur Blutveränderungen	6,9%

Häufig treten auf dem Boden der Leukämie andere Krankheiten auf, die zum Teil durch die Veränderungen des Blutbildes und der Plasmaeiweißzusammensetzung zu erklären sind.

Durch das übermäßige Wuchern der lymphatischen Ele-

mente in den verschiedensten Organen und besonders im Knochenmark kann es zu einer Störung der Erythropoese, Granulopoese und Thrombopoese kommen. Als Folge davon entwickeln sich verschiedene spezifische Krankheiten:

1. Verdrängungsanämie.

2. Die Thrombozytopenie bedingt eine hämorrhagische Diathese, es kommt zu Blutungen in Haut und Schleimhäuten.

3. Antikörpermangelsyndrom. (Nach GELL und COOMBS)
Dieses Syndrom ist durch multiple und rekurren-
dernde Infektionen gekennzeichnet. Häufig resul-
tieren chronische Erkrankungen. Die Infektionen
befallen am häufigsten: Respirationstrakt

Mittelohr

Augenlider und Konjunktiva

Haut

Meningen

Magen-Darm-Trakt

Die Infektionserreger sind meist grampositive
Kokken, selten kommt es zu Virusinfektionen.

Hypogammaglobulinämie ist relativ häufig mit Tuber-
kulose, Amyloidose oder Bronchiektasen sowie Kolla-
genkrankheiten und Arthritis vergesellschaftet.

Der Gesamteiweißspiegel liegt nur wenig unterhalb
normaler Grenzen. Der γ -Globulinspiegel ist ernie-
drigt, ebenso kann ein Mangel an anderen Proteinen
wie z.B. β_{2A} (Syn. γ_{1A}) und β_{2M} (Syn. γ -Makroglobu-
lin oder $19S_{\gamma}$ -Globulin) auftreten.

Die Ursache für die quantitativen Eiweißveränderun-
gen sind:

1. mangelhafte Produktion (wie z.B. bei der chroni-
schen lymphatischen Leukämie). Diese Ursache ist
die häufigste.

2. Abnorm starker Proteinverlust (z.B. nephrotisches Syndrom).

GELL und COOMBS teilen die Hypogammaglobulinämien in folgende Formen ein:

1. Physiologische Form: Abfall der γ -Globuline während der ersten Lebenswoche.
2. Übergangsform: starke Verlängerung dieses physiologischen Zustandes.
3. Sekundäre Form:
 - a) bei starkem Proteinverlust
 - b) bei Erkrankungen des Retikuloendothelialen Systems (z.B. Leukämie)
4. Primäre Form:
 - a) angeboren
 - b) erworben

Die Ursache des Antikörpermangelsyndroms kann ein genetischer Defekt sein, auf einer Blockierung der Zellentwicklung basieren oder wie bei der chronischen lymphatischen Leukämie dadurch hervorgerufen werden, daß die pathologisch veränderten Zellen die Plasmazellen an ihrer Entwicklung hindern.

Trotz der mangelhaften Antikörperproduktion treten dennoch häufig verschiedene Allergien auf. Zu nennen sind hier Heufieber, Asthma, rheumat. Arthritis und Auto-Immun-Hämolytische-Anämie (MILLER, VIDEBAEK, ALEXANDER).

4. Auto-Immun-Hämolytische-Anämie nach GELL u. COOMBS

- a) Auto-Immun-Hämolytische-Anämie mit Bildung von Wärmeantikörpern:

Diese Erkrankung kann in jedem Alter auftreten und führt meist zum Tode. Therapeutisch günstig wirken Steroide oder Splenektomie.

Die Autoantikörper sind entweder an Erythrozyten gebunden oder befinden sich frei im Serum. Ihr Nachweis gelingt am besten mit dem direkten Coombs-Test.

Die typischen Wärme-Auto-Antikörper haben ein geringes Molekulargewicht und wandern bei der Elektrophorese relativ langsam als γ -Globuline.

Je schwerer der Krankheitsverlauf ist, um so leichter sind die freien Antikörper nachweisbar. In den meisten Fällen handelt es sich um inkomplette nicht agglutinierende Antikörper. Selten findet man bei 37 Grad C. aktive Autohämolyse.

b) Auto-Immun-Hämolytische Anämie mit Bildung von Kälteantikörpern:

Man unterscheidet eine idiopathische und eine sekundäre Form. Die erstere tritt bei alten Menschen auf, letztere außer im Gefolge der chronisch lymphatischen Leukämie auch in Verbindung mit Retothelsarkom, malignen Lymphomen und Virus-Pneumonie.

Zum Krankheitsbild gehören auch hier Ikterus, Hämoglobinurie und Anämie.

Mit dem direkten Coombs-Test erfolgt der Nachweis der Kälte-Auto-Antikörper, bei denen es sich um Makroglobuline der γ_1 oder β -Fraktion handelt.

Für die Entwicklung von Auto-Antikörpern bestehen zwei Möglichkeiten:

1. Maskierte Antigene werden durch Viren, Enzyme, Bakterienprodukte oder Drogen in eine aktive Form übergeführt, die dazu beiträgt, daß Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ihrerseits Veränderungen unterliegen, die sie zu Antigenen machen.
2. Viren oder Malignome innerhalb des Lympho-Retikulären-Systems rufen spontane Mutationen hervor. Die Antikörper bildenden Zellen produzieren nun Antikörper gegen normale, körpereigene Antigene.

SCOTT, GELL u. COOMBS nehmen an, daß bei chronischer lymphatischer Leukämie mit Entwicklung von Auto-Immun-Hämolytischer Anämie die zuletzt genannte Mutationshypothese zutrifft.

ROSENTHAL, PISCIOTTA u.a. beobachteten 20 Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie mit gleichzeitiger

Auto-Immun-Hämolytischer-Anämie, die sehr häufig nach Röntgentherapie auftrat. Der direkte Coombs-Test war in allen 20 Fällen positiv.

Die hämolytische Anämie ging zurück, wenn das lymphatische Zellgewebe verringert wurde.

VIDEBAEK fand bei 47 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie 12 mit positivem Coombs-Test. PISCIOTTA beobachtete unter 54 Fällen 6 mit Auto-Immun-Hämolytischer-Anämie.

Von diesen durch die chronische lymphatische Leukämie bedingten Erkrankungen sind die Zweitkrankheiten abzugrenzen.

Unter Zweitkrankheiten versteht man Erkrankungen, die vor dem Ausbruch der Leukämie bestanden haben oder während ihres Verlaufes auftreten, ohne durch den leukämischen Prozeß selbst beeinflusst worden zu sein.(HEILMEYER)

Von besonderem Interesse für das Thema der vorliegenden Arbeit ist das Auftreten maligner Zweitkrankheiten, d.h. von Karzinomen, Sarkomen oder eines Morbus Hodgkin.

Jedoch werden die Tumoren des lymphatischen Systems nicht immer als unabhängige Zweitkrankheiten angesehen, da sie pathogenetisch nicht von der lymphatischen Leukämie abzutrennen sind.

Über die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von chronischer lymphatischer Leukämie und malignen Tumoren gehen die Mitteilungen weitgehend auseinander. Die Angaben variieren zwischen 2% und 20%.

Gleichzeitig auftretende Sarkome oder ein Morbus Hodgkin werden kaum beobachtet.

BERESFORD fand bei 106 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie 20, die gleichzeitig ein Karzinom hatten, und zwar 10 Haut-Karzinome, 2 Mammarkarzinome, 1 Lungenkarzinom, 3 Magen-, 1 Darm-, 1 Harnblasen-, 1 Prostatakarzinom sowie 1 Melanozytensarkom.

Ein sehr viel geringerer Prozentsatz gleichzeitiger Karzinomerkrankung und chronischer lymphatischer Leukämie wird von MOERTEL u. HAGEDORN gemacht. Diese Autoren fanden unter 739 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nur 31, die gleichzeitig ein Karzinom aufwiesen. (Weitere Zahlenwerte aus verschiedenen Untersuchungsreihen sind auf Tabelle 1 aufgezzeichnet, Lokalisation der Tumoren auf Tabelle 2).

Hier stehen sich also zwei recht unterschiedliche Beobachtungen gegenüber, denn einmal sind rund 20% der Leukämiefälle mit Karzinom vergesellschaftet, zum anderen sind es nur 4,2%.

Das Alter der Patienten, die beide Krankheiten gleichzeitig aufwiesen, ist durchschnittlich sehr hoch, wie aus den Angaben z.B. von BERESFORD u. VIDEBAEK hervorgeht. Das ist aber erklärlich, denn die chronische lymphatische Leukämie befällt vorwiegend ältere Menschen.

Das mittlere Alter der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und visceralem Karzinom beträgt nach VIDEBAEK 62,3 Jahre, das mit Hautkarzinom 69,5 Jahre.

Über die Geschlechtsverteilung ist zu sagen, daß Männer häufiger gleichzeitig von beiden Krankheiten befallen werden als Frauen (VIDEBAEK).

Die chronische lymphatische Leukämie ist häufiger als die chronische myeloische Leukämie mit Karzinomen

vergesellschaftet, was dadurch zu erklären ist, daß
1. Das Alter der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie höher ist (VIDEBAEK) und somit die statistische Wahrscheinlichkeit, einen Tumor zu bekommen, größer ist.

2. Die chronische lymphatische Leukämie häufiger auftritt als die chronische myeloische Leukämie.

Die Lokalisation der malignen Tumoren, die gleichzeitig mit einer chronischen lymphatischen Leukämie beobachtet wurden, ist sehr verschieden. Alle Organe können betroffen sein. Zum größten Teil trifft man jedoch Plattenepithelkarzinome der Haut an. Dann folgen entsprechend ihrer Häufigkeit:

Magenkarzinom

Lungenkarzinom

Brustkarzinom

Darmkarzinom

Blasenkarzinom

Prostatakarzinom

(Weitere Aufzeichnungen sind aus Tabelle 2 zu ersehen).

Zusammen mit der chronischen lymphatischen Leukämie können auch häufig Mehrfachgeschwülste auftreten, wie z.B. von BACH, MOERTEL, MEYER-LAACK, STICH und AXELROD berichtet wird.

Auch hier können fast alle Organe von den verschiedenen Tumoren betroffen werden.

MEYER-LAACK sowie AXELROD beobachteten mehrfache Hautkarzinome zusammen mit der chronischen lymphatischen Leukämie. STICH fand sie vergesellschaftet mit einem Uteruskarzinom sowie einem Plattenepithelkarzinom der Haut. Das bedeutet, daß nicht nur ein

Karzinom eines Organes oder einer Gattung vorliegen kann, sondern daß multiple Karzinome an unterschiedlichen Körperstellen und Geweben als Zweitkrankheiten neben der Leukämie bestehen können.

Das familiäre Auftreten von Karzinom und chronischer lymphatischer Leukämie

JACOBSON (zit. n, VIDEBAEK) eruierte in den Familien von 200 Karzinom-Patienten 3 Personen mit Leukämie, aber in den Familien von 200 karzinomfreien Patienten nur einen Fall von Leukämie.

VIDEBAEK teilte folgende Beobachtung mit:

Von 4041 Leukämie-Patienten hatten 319 Verwandte ein Karzinom.

Von 3641 Gesunden hatten 218 Verwandte ein Karzinom. Die Alterverteilung der beiden Gruppen war die gleiche.

Das Resultat dieser Beobachtungen ist, daß unter den Verwandten der Leukämie-Patienten offenbar relativ häufig ein Karzinom auftritt.

Nach VIDEBAEK ist das "Karzinom-Risiko" für Verwandte von Patienten mit:

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| 1. chronischer lymphatischer Leukämie | 30% |
| 2. chronischer myeloischer Leukämie | 31% |
| 3. akuter Leukämie | 33% |
| 4. bei Kontrollpersonen | 22% |

Für Väter und Schwestern eines Leukämiekranken soll das Risiko, ein Karzinom zu bekommen, am größten sein. Dagegen soll es weniger hoch sein für Mütter und Brüder.

GROSS, WILDHACK u. STEINER fanden bei 877 Leukosekranken 7 sichere und 9 fragliche weitere Leukämie-

fälle in der Verwandtschaft. Dazu beobachteten diese Autoren 80 sichere Karzinomfälle sowie bei 10 Leukosekranken 2 oder mehr Karzinomfälle in einer Familie. Bei ungefähr 11% der Leukosekranken dieser Beobachtungsreihe kamen also Tumorleiden in der Verwandtschaft vor.

Das Auftreten dieser beiden Erkrankungen in einer Familie ließe sich dadurch erklären, daß beide Krankheiten möglicherweise dieselbe Genese haben bzw. genetisch verankert sind (VIDEBAEK). In einem Individuum manifestiert sich die Krankheit als Leukämie, in einem anderen als Karzinom. Ober aber beide Erkrankungen treten gleichzeitig bei ein- und demselben Patienten auf.

Die Ansicht, daß die Leukämie eine bösartige Neubildung ist, ein "Karzinom des blutbildenden Gewebes", nicht wesentlich unterschiedlich von anderen Karzinomarten, wird durch diese Beobachtungen und Überlegungen unterstrichen.

Es besteht offensichtlich eine allgemeine erbliche Disposition für Karzinome, darin eingeschlossen ist eine Disposition für Leukämie.

Diese Disposition wird nach VIDEBAEK u. DECASTELLO dominant vererbt und wird bei 10% der Bevölkerung gefunden.

Allerdings scheinen verschiedene Faktoren bei der Erzeugung einer Leukämie zusammenzuwirken, von denen der Erblichkeitsfaktor nur einer ist.

KALIAMPETOS ist dagegen der Meinung, daß aus dem familiären Auftreten von Karzinom und Leukämie keine Schlüsse über die Zusammenhänge beider Krankheiten gezogen werden dürfen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

162 beobachtete Fälle mit chronischer lymphatischer Leukämie

162 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie kamen in den Jahren 1952 bis 1964 im Wenckebach- und Westend-Krankenhaus Berlin zur Beobachtung.

Die Symptome, die die Patienten in ärztliche Behandlung führten, waren:

Müdigkeit, Leistungsminderung, Appetitlosigkeit, Lymphdrüschenschwellungen, Gewicht-verlust.

Seltener traten entzündliche Erkrankungen des Respirationstraktes auf. Nur wenige Patienten litten unter stärkerer Blutungsneigung.

Die Altersverteilung

Bei dem durchschnittlich hohen Alter der Patienten war jedoch häufig nicht genau zu sagen, ob ihre Beschwerden durch die Krankheit bedingt waren, oder ob es sich nur um Alterserscheinungen handelte.

Der jüngste Patient war 16 Jahre alt. Die Krankheit zeigte bei ihm einen äußerst bösartigen Verlauf und führte schon 4 Monate nach der Krankenhausaufnahme zum Tode. Der Sektionsbefund in diesem Fall ergab: Chronische lymphatische Leukämie. Histologisch war die Struktur der Lymphknoten aufgehoben, es zeigten sich gesteigerte Mitosen mit atypischen Formen. Ferner lag eine Hyperplasie sämtlicher Lymphknoten vor.

Der Krankheitsverlauf bei diesem jungen Patienten ist also sehr kurz.

Bei einer weiteren Patientin trat die Krankheit im 22. Lebensjahr auf und erstreckte sich bis zum Tode über drei Jahre.

Diese zwei jungen Patienten sowie zwei weitere im Alter von 35 und 40 Jahren stellen Ausnahmen dar, denn das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 64 Jahre.

Die älteste Patientin unserer Beobachtungsreihe war 90 Jahre alt.

Die Geschlechtsverteilung

von unseren 162 Patienten waren
103 Männer und
59 Frauen.

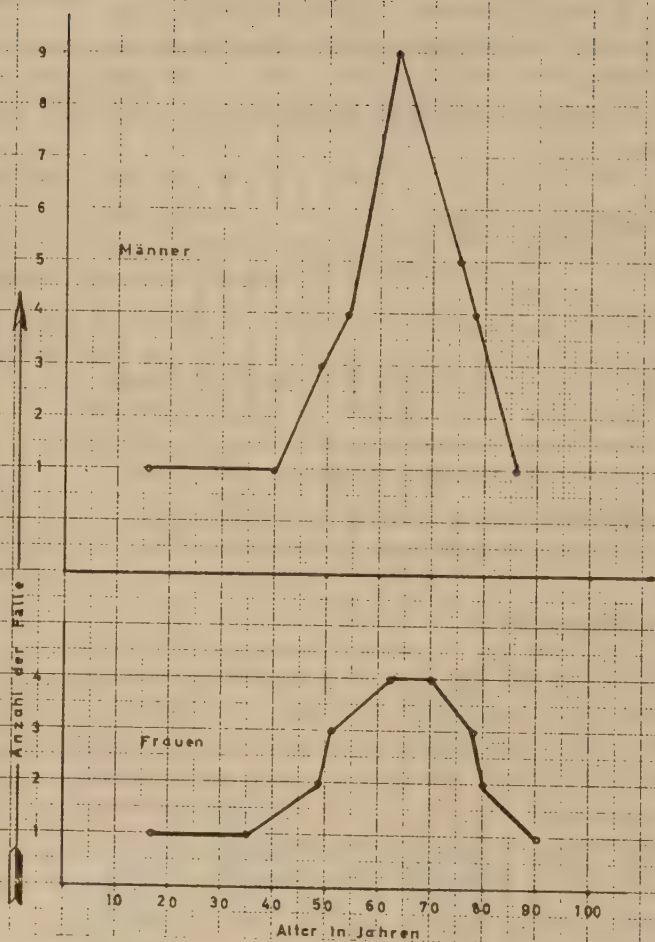
Die Krankheit trat bei beiden Geschlechtern in der Mehrzahl der Fälle im 5., 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf. Es wurde nicht beobachtet, daß Männer oder Frauen in einem Lebensjahrzehnt bevorzugt erkrankten.

Aus den folgenden Kurven läßt sich die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern erkennen.

Dauer der Erkrankung

Bei 98 Patienten war das genaue Todesdatum bekannt. Die übrigen Patienten waren entweder bei Abschluß der Arbeit noch nicht verstorben, oder der Todestag konnte nicht ermittelt werden, da es sich um Kranke handelte, die sich nur für einige Zeit in der Hämostaseambulanz des Westend-Krankenhauses vorstellten und dann nicht mehr ausfindig zu machen waren.

Die Dauer der Erkrankung war jedoch sehr unterschiedlich. Bei zwei sehr alten Patienten (77 und 86 Jahre) wurde die chronische lymphatische Leukämie erst bei



der Sektion festgestellt.

10 (ebenfalls alte Patienten) wurden wegen allgemeiner Symptome ins Krankenhaus eingewiesen. Hier wurde dann die chronische lymphatische Leukämie erstmals diagnostiziert. Diese Patienten verstarben kurz nach der Krankenhausaufnahme, so daß nichts Genaues über die Dauer ihrer Erkrankung ausgesagt werden kann.

Als Beginn der Krankheit wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung gerechnet.

Die Krankheitsdauer betrug bei:

26	Patienten	-	bis zu einem Jahr
18	"	-	2 Jahre
11	"	-	3 "
3	"	-	4 "
8	"	-	5 "
11	"	-	6 "
2	"	-	7 "
3	"	-	8 "
1	"	-	9 "
2	"	-	10 "

Das Geschlecht der Patienten schien keinen Einfluß auf die Dauer der Krankheit zu haben.

Gleichzeitige Erkrankungen

Bei einem größeren Teil der Patienten traten auf dem Boden der chronischen lymphatischen Leukämie

1. Verdrängungsanämien
2. hämorrhagische Diathesen
3. entzündliche Erkrankungen (vorwiegend Bronchopneumonien) auf.

Bei 9 Kranken wurden hämolytische Anämien beobachtet.

Bei 4 dieser Patienten war der Coombs-Test positiv.

Maligne Zweitkrankheiten

Bei 10 unserer Patienten traten maligne Zweitkrankheiten auf.

In 8 Fällen war die chronische lymphatische Leukämie mit einem Karzinom vergesellschaftet, in einem Fall ging die ursprüngliche Erkrankung in ein Lymphsarkom über, bei einem weiteren Fall fand sich ein Myosarkom.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über den jeweiligen Krankheitsverlauf und das zeitliche Auftreten von Leukämie und Tumor gegeben werden.

- I. Bei dem Patienten O.L. (Aufn. Nr. 01162/88, Alter 64 Jahre) wurde im Alter von 61 Jahren ein rechtsseitiges Hodenkarzinom entfernt. Die histologische Untersuchung ergibt: stark polymorphe Epithelzellen mit sehr variabler Kernstruktur, die stark in Zerfall begriffen sind, Karyorhexis, zahlreiche Mitosen, häufig einkernige Riesenzellen. Das Tumorgeewebe dringt expansiv wachsend infiltrativ in die Umgebung vor. Teilweise Bezirke mit starker Faserbildung und spindeligen Zellen. Es handelt sich um kein gewöhnliches Seminom, sondern um ein anaplastisches Karzinom.

Es folgt Strahlenbehandlung wegen Metastasen in den rechtsseitigen Inguinaldrüsen. Die Strahlentherapie wurde unter Tiefentherapiebedingungen mit einer Gesamtdosis von 2000 r/0 durchgeführt. Nach vollständiger Rückbildung erfolgt nochmalige Strahlenbehandlung mit der Siebmethode (Gesamtdosis 4000 r/0).

Drei Jahre darauf erfolgt Krankenhausaufnahme wegen Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsabnahme. Die

Leber ist über handbreit vergrößert, in der rechten Leistenbeuge finden sich einige kleine miteinander verbackene Lymphknoten.

Hb 86%, Erythrozyten 6,9 Mill., Leukozyten 31900, Stabkernige 2%, Segmentkernige 36%, Lymphozyten 60%, Monozyten 2%, vereinzelt Gumprecht'sche Kernschatten, BSG 36/61, Thrombozyten 102400.

Die Untersuchung des Sternalmarkes ergibt: eine auffallende Verminderung der reifen myeloischen Elemente mit ausgedehnter plasmazellulär-retikulärer Reaktion. Die in der Peripherie vorhandenen Lymphozyten beherrschen weitgehend das Bild. Es handelt sich um eine chronische lymphatische Leukämie.

Eine kurzfristige Therapie mit E 39 wurde durchgeführt.

Der Patient verstirbt bei der Operation eines perforierenden Ulcus duodeni in Tabula. Der Sektionsbefund ergibt neben der chronischen lymphatischen Leukämie eine metastatische Durchsetzung der paraaortalen Bauchlymphknoten, der Nieren, des visceralen Leberkapselgewebes, des Colon ascendens, der peripankreatischen Lymphknoten. Neben dem perforierenden Ulcus duodeni findet sich eine Peritonitis, eine akute Dilatation des rechten Ventrikels sowie ein pylorusnahes Ulcus an der Hinterwand des Duodenums.

II. Bei der Patientin E.S. (Aufn. Nr. 07095/58, Alter 51 Jahre) wurde im Alter von 45 Jahren wegen eines Karzinoms eine linksseitige Mammaamputation vorgenommen (histologischer Befund liegt nicht vor). Ein Jahr darauf folgten drei Röntgenbestrahlungen sowie Röntgenkastration.

Weitere fünf Jahre später wurde die Patientin wegen Mattigkeit und Appetitmangel ins Krankenhaus eingewiesen. Die Untersuchung des Sternalmarkes ergab:

eine beträchtliche Vermehrung der lymphatischen Zellelemente. Die vorgefundenen lymphatischen Zellen entsprachen reifen Lymphozyten. Die Zahl der reifen myeloischen Zellen ist vermindert. Es handelt sich um eine lymphatische Metaplasie des Knochenmarkes mit ausgereiften Zellformen.

Hb 78%, Erythrozyten 3,79 Mill., Leukozyten 14500, Segmentkernige 30%, Lymphozyten 70%, reichlich Gumprecht'sche Schatten, BSG 5/17.

Leber, Milz oder Lymphdrüsen waren nicht vergrößert, es erfolgte keine Therapie der Leukämie.

Nach Angaben des Hausarztes wird die Patientin zur Zeit mit Endoxan behandelt (Hb 72%, Leukozyten 7800, Erythrozyten 3,73 Mill.) und ist bei relativem Wohlbefinden.

III. Bei dem Patienten W.O. (Aufn. Nr. 9538/63, Alter 71 Jahre) wird im Alter von 68 Jahren ein markstückgroßes schmierig belegtes Ulcus in Zungenmitte festgestellt. Eine Probeexzision ergibt ein verhornendes Plattenepithelkarzinom der Zunge.

Die Behandlung wird mit Röntgenbestrahlung (3000 r/0 auf die linke Kieferwinkelgegend und die linken Halsdrüsen), Radiumspickung, Testoviron und Cortisonpräparaten durchgeführt. Das Blutbild zu dieser Zeit:

Hb 73%, Erythrozyten 3,5 Mill., Leukozyten 14100, Eosinophile 1%, Stabkernige 2%, Segmentkernige 28%, Lymphozyten 63%, Monozyten 6%, BSG 26/50.

Die ständigen Blutbildkontrollen ergeben ein Jahr darauf den Verdacht auf chronische lymphatische Leukämie. In der Leistenbeuge sind einige Lymphdrüsen palpabel. Hb 74%, Erythrozyten 3,14 Mill., Leukozyten 12200, Eosinophile 1%, Segmentkernige 10%, Lymphozyten 88%, Monozyten 1%, vereinzelt Gum-

precht'sche Schatten, BSG 4/9.

Nach weiteren zwei Jahren erfolgt Krankenhausaufnahme wegen Gewichtsverlust und einer Pneumonie. Die Leber ist 3 cm unter dem rechten Rippenbogen, die Milz handbreit unter dem linken palpabel. Lymphdrüsen sind an beiden Halsseiten zu tasten. Die Sternalmarkuntersuchung ergibt: massive Infiltration mit lymphatischen Formen aller Reifegrade. Verminderung aller anderen myeloischen und erythropoetischen Elemente. Es handelt sich um eine hochgradig entdifferenzierte lymphatische Leukämie mit symptomatischer Panmyelophthase. Hb 63%, Erythrozyten 2,98 Mill., Leukozyten 73000, Segmentkernige 8%, Lymphozyten 92%, einige übersegmentierte Formen. Thrombozyten 82000, ganz vereinzelt Gumprecht'sche Schatten.

Kurz nach Diagnosestellung erfolgen zwei Krankenhausaufenthalte wegen Pneumonie und Bronchopneumonie.

Vom Hausarzt wird berichtet, daß der Patient kurz nach dem letzten Krankenhausaufenthalt verstirbt.

Ein Sektionsbericht liegt nicht vor.

- IV. Bei dem Patienten A.H. (Aufn. Nr. 3760/59, Alter 57 Jahre) wurde mit 56 Jahren eine chronische lymphatische Leukämie diagnostiziert. Wegen Schwächegefühl und Leistendrüsenschmerzen erfolgte ein Jahr darauf Krankenhausaufnahme. Leber und Milz waren leicht verbreitert. In den Kieferwinkeln fanden sich kirschgroße Lymphknoten, ebenso waren die Lymphdrüsen der Axillen, Leistenbeugen und Cubitalgegend vergrößert. Die Sternalmarkuntersuchung ergab:

Sehr zellreiches Mark, das vorwiegend aus kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten und lymphoiden Retikulumzellen besteht. Kaum mehr Zellen der Erythro- und Granulopoese, keine Megakaryozyten. Fortgeschrittene lymphatische Metaplasie des Markes mit erheblicher Ver-

drängung der Erythro- und Granulopoese bei chronischer gut ausgereifter leukämischer Lymphadenose.

Hb 56%, Erythrozyten 2,69 Mill., Leukozyten 29700, Stabkernige 3%, Segmentkernige 25%, Eosinophile 2%, Lymphozyten 60%, Monozyten 10%.

Zahlreiche Gumprecht'sche Schollen. Es besteht mäßige Anisozytose, Poikilozytose, leichte Hypochromie. Die Lymphozyten sind klein und gut ausgereift.

Thrombozyten 7000-21000, BSG 13/18.

Die Therapie erfolgte insgesamt mit 13 mg TEM, Bluttransfusionen und Decortin. Es kam daraufhin zu einer Verkleinerung der Lymphknoten und der Milz.

Zwei Jahre später stellten sich Inappetenz, Druck in der Magengegend, Teerstühle, Mattigkeit und ein Gewichtsverlust von 10 kg ein. Wegen massivem Bluterbrechen erfolgte Krankenhausaufnahme. Röntgenologisch wird durch eine Magenpassageuntersuchung ein großer im Bereich der Cardia wachsender Magentumor diagnostiziert.

Das Blutbild zu der Zeit: Hb 71%, Erythrozyten 3,78 Mill., Leukozyten 6700, Metamyelozyten 2%, Stabkernige 18%, Segmentkernige 26%, Eosinophile 3%, Lymphozyten 49%, Monozyten 2%. Anisozytose, Polychromasie, BSG 31/62, Thrombozyten 148000.

Bei der Laparatomie findet sich ein faustgroßer Cardiatumor, jedoch wird wegen der Lage des Befundes von einer Radikaloperation abgesehen. Die histologische Untersuchung der bei der Laparatomie entnommenen Lymphknoten ergibt: In den Lymphknoten findet sich die Metastase eines undifferenzierten soliden Karzinoms, das gewisse scirrhöse Eigenschaften erkennen läßt. Im lymphatischen Gewebe liegt eine Umwandlung im Sinne einer Lymphadenose vor.

Diagnose: solides undifferenziertes Karzinom mit scirrhösen Eigenschaften in einem lymphadeno-

tisch umgewandelten Lymphknoten.

Kurze Zeit später verstirbt der Patient zu Hause, ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

- V. Bei dem Patienten R.M. (Aufn.Nr. 7159/61, Alter 74 Jahre) wurde im 68. Lebensjahr eine chronische lymphatische Leukämie festgestellt. Die Sternalmarkuntersuchung ergab:

Nur spärlich aber zellreiches Mark. Wenig grobtropfiges Fett. Lebhaftes Erythropoese, zumeist Normoblasten. Das Gros der Zellen besteht aus größeren Lymphozyten mit aufgelockerter Kernstruktur. Schwache Granulopoese, keine Megakaryozyten.

Beurteilung: etwas unreife chronisch lymphatische Leukämie bei mittelstark ausgeprägter lymphatischer Metaplasie der Markes.

Das Blutbild zur selben Zeit zeigt: zahlreiche mittelgroße Lymphozyten, reichlich Gumprecht'sche Schatten, keine wesentlichen toxischen Granulationen. Anisozytose, Hyperchromie, Polychromasie. Hb 73%, Erythrozyten 3,4 Mill., Leukozyten 107000, Segmentkernige 2%, Eosinophile 2%, Lymphozyten 91%, Monozyten 5%, BSG 25/44, Thrombozyten 16000.

Es bestanden generalisierte Lymphknotenschwellungen, die Milz war 2 cm unter dem linken Rippenbogen tastbar, die Therapie erfolgte mit Thio-Tepa woraufhin die Leukozytenzahl zurückging.

Drei Jahre darauf kommt es bei dem Patienten zu häufigem Harndrang und Miktionsbeschwerden. Die saure Phosphatase ist gering erhöht. Ein weiteres Jahr später wird wegen eines Prostatakarzinoms (Histologie liegt nicht vor) eine Kastration mit nachfolgender Honvan- und Cyren-A Behandlung durchgeführt. Das Blutbild und die Blutsenkung zu dieser Zeit sind unauffäl-

lig. Nach einem weiteren Jahr erfolgt erneute Krankenhausaufnahme wegen einer Pneumonie. Rectal sind in der Prostata derbe strangförmige Verwachsungen palpabel. Die saure Phosphatase ist weiterhin erhöht. Ebenso besteht im Sternalmark weiterhin eine deutliche lymphatische Metaplasie mit Verdrängung der Hämatopoese. Hb 56%, Erythrozyten 3,26 Mill., Leukozyten 5000, Metamyelozyten 1%, Segmentkernige 44%, Eosinophile 3%, Lymphozyten 44%, Stabkernige 5%, Monozyten 3%, BSG 120/130.

Der Patient verstirbt nach kurzer Zeit, ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

VI. Bei dem Patienten F.S. (Aufn. Nr. 2365/61, Alter 73 Jahre) traten im Alter von 68 Jahren Lymphdrüenschwellungen auf. Leber und Milz waren vergrößert und die Untersuchung des Sternalmarkes ergab: Deutlich vermehrter Zellgehalt, wenig mittelblasiges Fett. Das Mark besteht vorwiegend aus kleinen lymphoiden Zellen, die dicht bei dicht gelagert sind, nur hier und da finden sich eingestreute Zellen der Granulopoese aller Reifestufen. Stellenweise gut ausgereifte Zellen der Erythropoese. Reichlich Retikulumzellen, die Übergänge zu den Lymphozyten erkennen lassen, vereinzelt auch Lymphoblasten. Nur wenig Megakaryocyten und vereinzelt Plasmazellen.

Diagnose: Fortgeschrittene lymphatische Metaplasie des Markes bei chronisch lymphatischer Leukämie.

Blutbild: Hb 79%, Erythrozyten 4,14 Mill., Leukozyten 205000, Stabkernige 1%, Segmentkernige 5%, Lymphozyten 91%, Monozyten 3%. Geringe Hypochromie, Anisozytose. Deutlich Pseudoagglutination. Vorwiegend kleine ausgereifte Lymphozyten, vereinzelt Lymphoblasten mit Kernvakuolen, reichlich Gumprecht'sche Schatten. BSG 8/14, Thrombozyten 72000.

Nach einer Behandlung mit E 39 verminderte sich die Leukozytenzahl sowie die Lymphknotenschwellungen. Zwei Jahre später bildete sich am rechten äußeren Gehörgang ein kleines schuppendes Ekzem.

Nach weiteren zwei Jahren (während dieser Zeit wurde der Patient ständig mit TEM behandelt) kann durch eine Probeexzision ein verhornendes Plattenepithelkarzinom an der rechten Ohrmuschel histologisch diagnostiziert werden. Die rechte Ohrmuschel wird daraufhin amputiert.

Die Untersuchung eines gleichzeitig entfernten Lymphknotens ergibt lediglich die chronisch lymphatische Leukämie, keine Metastasen. Der Patient verstirbt ein Jahr darauf.

Der Sektionsbefund ergibt: chronische Lymphadenose. Bis hühnereigroße cervicale, paratracheale, parapan-
kreale, periportale, paraaortale, kirschgroße inguinale und axilläre Lymphknoten. Schwerer leukämischer Milztumor, periportale lymphatische Infiltrate der Leber, leukämische Infiltrate des Duodenum und Jejunum.

Degenerative Verfettung des Myokards und Coronarsklerose. Frischere und ältere Pneumonien. Zustand nach Ablatio der rechten Ohrmuschel wegen Karzinom, kein lokales Rezidiv, keine Metastasen.

Todesursache: rechtsseitiges Herzversagen bei degenerativer Myokardverfettung.

VII. Im Alter von 67 Jahren wird der Patient W.W. (Aufn.Nr. 244/56, Alter 68 Jahre) wegen Schmerzen bei der Atmung ins Krankenhaus eingewiesen. Leber und Milz sind nicht palpabel, in Achsel und Leistenbeugen finden sich Lymphdrüenschwellungen. Die histologische Untersuchung eines Lymphknotens ergibt: Die Struktur des Lymphknotens ist vollständig aufgehoben. Überwucherung durch einen monotonen rundkernigen Zelltyp, der unreifen

Lymphozyten bzw. Lymphoblasten entspricht. Mitosen sind nur vereinzelt vorhanden. Sämtliche Septen und die Kapsel sind von den einförmigen Zellen durchwuchert. Das histologische Bild entspricht dem eines Lymphoms bei chronisch lymphatischer Leukämie.

Hb 62%, Erythrozyten 3,44 Mill., Leukozyten 603000, Eosinophile 1%, Stabkernige 2%, Lymphozyten 97%, BSG 34/70, Thrombozyten 241000.

Gleichzeitig wird im rechten Oberlappen zwischen der 2. und 4. Rippe ein hühnereigroßer, glatt konturierter massiver Schatten diagnostiziert. Der rechte Hilus ist stark verbreitert.

Die röntgenologische Beurteilung dieses Befundes: Der recht seltene Befund ist in erster Linie als primäres Lungenparenchymkarzinom mit Hilusbeteiligung zu deuten.

Die bronchographische Untersuchung ergibt: Aufspringen der Subsegmentbronchien des pectoralen rechten Oberlappensegmentes durch einen relativ peripher gelegenen Tumor. Keine Eindellung der Bronchien. Ein leukämisches Infiltrat erscheint wegen der scharfen Abgrenzung und der homogenen Verschattung unwahrscheinlich. Die histologische Untersuchung des Tumorpunktates läßt ein peripheres Alveolarkarzinom als wahrscheinlich erscheinen.

Es erfolgt Bestrahlung mit 1200 r, OD unter Tiefentherapiebedingungen. Eine wesentliche Änderung des Befundes tritt nicht ein, sodaß die Annahme eines leukämischen Infiltrates durchaus unwahrscheinlich ist.

Weitere Therapie mit Stickstoff Lost und TEM bessert das Blutbild beträchtlich. Vier Jahre darauf erfolgt wegen Leberschmerzen und Mattigkeit erneute Krankenhausaufnahme. Eine durchgeführte Laparaskopie ergibt:

Die Leber ist deutlich vergrößert, mit fleckiger Oberfläche, Hyperämie und kleinen Blutungen der Kapsel. In beiden Leberlappen zahlreiche kleine, zum Teil große, genabelte, gelblich weißliche Knoten, bei denen es sich mit Sicherheit um Metastasen eines Karzinoms handelt. Von einer Punktion der Metastasen wird angesichts der Hyperämie und zur Vermeidung peritonealer Aussaat abgesehen. Beurteilung: Multiple Karzinometastasen der Leber, Splenomegalie. Die Diagnose des Bronchialkarzinoms erscheint hierdurch gesichert.

Der Patient verstirbt kurz darauf zu Hause, ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

VIII. Bei dem Patienten A.L. (Aufn.Nr. 1306/54, Alter 64 Jahre) treten im 60. Lebensjahr Lymphdrüenschwellungen von wechselnder Größe und Lokalisation auf. Die Therapie besteht aus mehreren Röntgenbestrahlungen. Als der Patient 64 Jahre alt ist, erfolgt Krankenhausaufnahme wegen Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtabnahme und Schmerzen in der Lebergegend. Leber und Milz sind vergrößert. Die Sternalmarkbiopsie ergibt: Es findet sich kaum Fett, jedoch eine starke Zellvermehrung vorwiegend durch kleine bis mittelgroße Lymphozyten. Verdrängung der Leuko- und Erythropoese. Beurteilung: Massive lymphatische Metaplasie des Markes. Ausgereifte chronische lymphatische Leukämie. Hb 84%, Erythrozyten 4,66 Mill., Leukozyten 127 000, Eosinophile 3%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 3%, Lymphozyten 92%, Monozyten 1%. Es finden sich massenhaft kleine ausgereifte Lymphozyten und zahlreiche Gumprecht'sche Schatten. Nur wenig große Lymphozyten, Anisozytose, Polychromasie. BSG 26/45, Thrombozyten 196000.

Die Therapie erfolgt mit TEM. Der Patient verstirbt

nach kurzer Zeit an einer Bronchopneumonie und Kreislaufversagen. Der Sektionsbefund ergibt:

Eine chronisch lymphatische Leukämie, große Lymphknotenpakete im Bereich der Bifurcatio Tracheae. Leukämische Infiltrate der Leber, eine eitrige Bronchitis und Oedeme beider Lungen. Ferner liegt eine allgemeine Arteriosklerose vor sowie disseminierte Herzmuskelschwien. Die rechte Herzkammer ist schlaff erweitert. Leber und Milz sind gestaut, und es findet sich weiterhin als auffallende Diagnose ein pflaumen-großes Hypernephrom am unteren Pol der rechten Niere.

Bei den zwei folgenden zu besprechenden Fällen liegt das seltene Vorkommen eines Sarkoms zusammen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie vor.

IX. Der Patient J.H. (Aufn. Nr. 3165/61, Alter 78 Jahre) erkrankte mit 70 Jahren an Lungen- und Rippenfellentzündung sowie einer Thrombophlebitis. Mit 76 Jahren wird der Patient wegen einer Grippepneumonie stationär behandelt. Das Blutbild zu dieser Zeit: Hb 80%, Erythrozyten 7,5 Mill., Leukozyten 42500, Eosinophile 1%, Segmentkernige 7%, Lymphozyten 91%, große Lymphozyten 1%. BSG 10/27, vereinzelt Gumprecht'sche Schatten.

Die Sternalmarkuntersuchung ergab: Eine deutliche Zunahme lymphatischer Zellen verschiedener Reifegrade. Die Erythropoese ist geringgradig gesteigert, die Leukopoese vermindert. Die Diagnose chronisch lymphatische Leukämie wird gestellt.

Kurz darauf erkrankt der Patient an einer Gastroenteritis, es findet sich: Hb 78%, Leukozyten 34100, Segmentkernige 24%, Lymphozyten 76%, mäßig Gumprecht'sche Schatten, BSG 10/27.

Es bestehen keine Lymphknoten-, Leber- oder Milzschwel-

lung. Eine Therapie der Leukämie erfolgt nicht.

Ein Jahr darauf wird ein eingeklemmter Leistenbruch operiert, kurze Zeit später treten Miktionsbeschwerden auf und ein Blasentumor wird diagnostiziert. Bei der Operation wird ein kleinkindsfaustgroßer Tumor im Bereich des linken Ostiums reseziert. An der Blasen hinterwand finden sich sehr derbe Stränge zum Rektum hin, es handelt sich dabei um Tumorgewebe. Die Histologie ergibt:

Der Tumor besteht aus langen spindelig geformten Zellen und van Gieson-negativen myxomatös aussehendem Zwischengewebe. Es besteht keine Trennung zwischen Tumor und Stroma. Die Zellen sind sehr polymorph, haben im allgemeinen abgerundete Kerne und zeigen zahlreiche Mitosen, ausgedehnte Nekrosen und sekundär zellig-leukozytäre Infiltration.

Diagnose: Myosarkom.

Es erfolgt Röntgenbestrahlung auf zwei Feldern mit einer Dosis von je 7200 r. Wegen eines Rezidivs im Narbenbereich (histologisch wird bei einer Punktion aus der infiltrierten Narbenstelle ebenfalls die Diagnose Myosarkom, vom gleichen Aufbau wie der Blasentumor, gestellt) wird eine zytostatische Therapie mit Endoxan begonnen, ebenso wird eine Nachbestrahlung durchgeführt.

Nach einem Monat erfolgt erneute Krankenhausaufnahme wegen eines Subileus, der durch Einläufe behoben werden kann. Lymphdrüsen sind in beiden Leistenbeugen palpabel, Metastasen konnten nicht festgestellt werden.

Der Patient verstirbt kurz darauf, ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

X. Der Patient H.R. (Aufn. Nr. 3607/63, Alter 76 Jahre) wurde mit 75 Jahren wegen Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Lymphknotenschwellungen am Hals und in der rechten Axilla ins Krankenhaus eingewiesen. Bei der Probeexzision eines Lymphknotens aus der rechten Axilla ergibt sich mikroskopisch: Anstelle des gewöhnlichen Lymphknotens besteht ein uniformes Zellbild mit dicht bei dicht liegenden lymphozytenartigen Zellen. Die Kapsel des Lymphknotens ist infiltriert bis in banachbartes Fettgewebe, dabei zugleich zerstört. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß die Kerne der Zellen nicht gleichmäßig rund, sondern oft deformiert sind. Der Chromatingehalt ist verstärkt, nicht selten sind Mitosen zu sehen, darunter auch pathologische. Das Verhalten gegen die Kapsel und die nicht gleichmäßige Struktur der Zellen sprechen für das Vorliegen eines Lymphosarkoms und gegen eine einfache aleukämische Lymphadenose.

Diagnose Axillärer Lymphknoten bei sarkomatös entarteter aleukämischer Lymphadenose.

Die Sternalmarkuntersuchung ergibt: Zellarmes Mark, verminderte Erythropoese, Hypochromasie, Linksverschiebung der weißen Reihe, Übersegmentierung, toxische Granulation, Überwiegen lymphatischer reifer Zellelemente.

Diagnose: chronische lymphatische Leukämie.

Hb 77%, Erythrozyten 3,66 Mill., Leukozyten 13200, Eosinophile 1%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 19%, Lymphozyten 75%, Monozyten 4%, BSG 17/37, Thrombozyten 104000.

Die Therapie zu dieser Zeit erfolgt mit Endoxan und Prednisolon.

Ein Jahr später kommt es zu erneuter Krankenhausaufnahme. Es besteht starke Halslymphknoten-, Milz- und Leberschwellung. Im Bereich der Schädelbasis treten lymphatische Infiltrate auf, ebenso kommt es zu einer

Harnwegsinfektion, einer Pneumonie und einem Antikörpermangelsyndrom (Gesamt-Eiw. 4,45 g%, γ -Globuline 0,445 g%). Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert sich, eine Therapie erfolgt mit Bluttransfusionen und Urbason.

Der Patient wurde nach Hause entlassen und eine weitere Kontrolle des Krankheitsverlaufes war nicht möglich.

Die eben beschriebenen 2 Fälle repräsentieren ein Fünftel der beobachteten malignen Tumoren; d.h. etwa 1,2% der beobachteten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie wiesen als Zweitkrankheit ein Sarkom auf, wobei allerdings zu bemerken ist, daß das Lymphosarkom nicht als unabhängige Zweitkrankheit zu werten ist (siehe auch S. 51).

Literaturangaben über Sarkome bei chronisch lymphatischer Leukämie sind selten. BACH berichtet z.B. über das gleichzeitige Auftreten eines Vulvakarzinoms zusammen mit einem Hautsarkom und einem Hautkarzinom.

Über die Ätiologie und etwaigen Zusammenhänge zwischen dem hier beschriebenen Myosarkom und der chronischen lymphatischen Leukämie muß auf das Kapitel "Leukämie und Karzinogenese" verwiesen werden.

Zusammenhängend kann über die aufgezählten Fälle gesagt werden:

Bemerkenswert ist, daß sich unter den 10 beobachteten Patienten nur eine Frau befand.

Bei zwei Männern und der einen Frau traten die Karzinome (Hoden-, Mamma- und Plattenepithelkarzinom der Zunge) vor der chronischen lymphatischen Leukämie auf. In allen drei Fällen war vor dem Auftreten der Leukämie eine Röntgenbestrahlung durchgeführt worden.

Das Durchschnittsalter der drei Patienten betrug bei

Diagnosestellung des Karzinoms 58 Jahre.

Bei der Frau trat die Leukämie sechs Jahre nach dem Karzinom auf, bei den zwei Männern drei bzw. ein Jahr später.

Bei sechs Patienten, deren Durchschnittsalter 66,5 Jahre betrug, trat das Karzinom (in einem Fall ein Myosarkom) nach Diagnosestellung der chronischen lymphatischen Leukämie auf.

Und zwar handelt es sich um:

- | | | |
|-------------------|-------|--|
| 1 Magenkarzinom | - | 2 Jahre nach d. chr. l. Leukämie |
| 1 Prostata | " - 4 | " " " " |
| 1 Platten epithel | " - 4 | " " " " |
| 1 Lungen | " - | gleichzeitig mit der Leukämie |
| 1 Hypernephrom | - | Diagnosestellung erst bei der Sektion
(4 Jahre nach d. ersten Drüsenschwellung) |
| 1 Blasensarkom | - | 1 Jahr nach d. chr. l. Leukämie |

Bei drei Patienten war die Leukämie mit Zytostatika (TEM, E 29, Thio-Tepa) behandelt worden. Bei einem Patienten erfolgte Röntgenbestrahlung der vergrößerten Lymphdrüsen.

Ein weiterer Patient hatte im Alter von 75 Jahren gleichzeitig eine chronische lymphatische Leukämie und ein Lymphsarkom.

Das durchschnittliche Alter der hier aufgezählten Patienten entsprach dem Durchschnittsalter von Kranken, bei denen die chronische lymphatische Leukämie nicht durch ein Karzinom kompliziert wurde.

Die Überlebensdauer nach Diagnosestellung einer der beiden Erkrankungen differierte zwischen wenigen Monaten und fünf Jahren. Eine Patientin lebt heute noch, und bei einem Patienten konnte das Todesdatum nicht festgestellt werden.

Aus den beiden folgenden Tafeln gehen die Ergebnisse verschiedener Beobachtungsreihen hervor.

(PISCIOTTA hat nur bereits verstorbene Patienten aufgeführt).

Tafel Nr. 1: Die chronische lymphatische Leukämie
und die Anzahl der Fälle mit malignen
Tumoren

Autor	Zahl der Fälle	gleichzeitig Tumoren	
		Zahl	%
MOERTEL und HAGEDORN	739	31	4,2
CORNES, JONES, FISHER	58	3	5,1
LAWRENCE und DONALD	162	14	8,6
GROSS und WILDHACK	255		2,5
WEITZEL	80	3	3,7
PISCIOTTA	54	9	16,6
OSGOOD und SEAMAN	102	10	9,8
SCOTT	212	10	4,7
BERESFORD	106	20	18,8
WALTHER	20	5	25,0
ENGELBRETH und HOLM	31	7	22,5
Eigene Beobachtungen im Westend- und Wenckebach-Krankenhaus	162	10	6,1

Tafel Nr. 2: Lokalisation der malignen Tumoren

	Moertel u. Hagedorn	Cornes, Jones u. Fisher	Lawrence u. Donald	Pisciotta Osgood u. Seaman	Scott	Beresford	Walther	eigene Beobachtung
Haut u. Lippen	8		6	4	2	10	1	1
Larynx	1			1				
Mandibula	1							
Brust	4		1		2	2		1
Lunge	2		1	2 1	3	1		1
Ösophagus	1						1	
Magen	3	1	1	1 1		3	2	1
Darm	3		2	2	1	1		
Niere	2							1
Harnblase	2			2	1	1		1
Harnblase u. Haut			1					
Prostata	2			1 1		1		1
Uterus	1		1					
Uterus u. Haut	1							
Hoden								1
Pankreas				1				
Cervix uteri		1		1				
Zunge		1			1			1
Appendix				1				
Endometrium			1					
Melanozyten Sarkom						1		
Lymphosarkom								1

IV. T H E R A P I E

Über die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie soll hier einiges erwähnt werden, da teilweise angenommen wird, daß die zur Verfügung stehenden Therapeutika eine kanzerogene Wirkung haben oder zumindest das Wachstum maligner Tumoren irgendwie zu beeinflussen vermögen.

So wird zum Beispiel von LÜHRS und SCHAMEL folgende Mitteilung gemacht:

Bei einer Patientin mit chronischer lymphatischer Leukämie entwickelte sich vier Monate nach einer TEM-Behandlung ein Plattenepithelkarzinom am Fuß. In den ableitenden Lymphknoten in der Leistenbeuge fanden sich nebeneinander Metastasierung des Karzinoms und Veränderungen von seiten der Lymphadenose.

Die starke Metastasierungsneigung des Karzinoms könnte durch die vorangegangene TEM-Behandlung (im Sinne einer Mesenchymabschwächung) zustande gekommen sein.

Nach einer Behandlung mit Myleran und Colcemid beobachteten STICH und LANGHAMMER bei einer Patientin mit chronischer myeloischer Leukämie das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms der Haut und eines Uteruskarzinoms.

Ferner ist bekannt, daß durch Gaben bestimmter Zytostatika und Cortison die heterologe Transplantation von Karzinom und Leukämie erleichtert wird (STICH und ERHARD).

Über die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie muß gesagt werden, daß auch heute noch kein Mittel bekannt ist, daß die Krankheit zu heilen vermag.

Es wurden die verschiedensten Zytostatika erprobt, jedoch wirken diese nur palliativ, d.h. sie vermögen

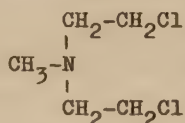
die Leukozytenzahl zu senken, eine Erholung der Erythrozyten sowie eine Besserung der Hämolyse neigung u.ä. herbeizuführen, d.h. die Krankheitsdauer einige Monate zu verlängern.

SCOTT beschreibt eine Beobachtungsreihe bei der 30 unbehandelte Patienten 40 Monate überlebten, 50 behandelte Patienten 42 Monate überlebten.

Zu den wirksamsten Therapeutika gehören die Radiomimetica. Man versteht darunter Stoffe, die eine den ionisierenden Strahlen ähnliche Wirkung haben, das heißt sie wirken hauptsächlich auf die Chromosomen und schädigen diese, haben also eine nucleotoxische Wirkung.

Es kann dadurch zu Gen-Mutationen kommen, denn auch der Mitose-Ablauf ist abnorm.

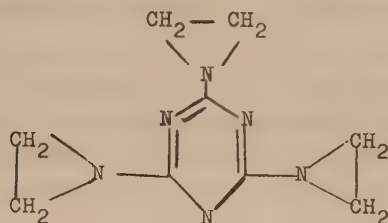
Das Chlormethin (Methyl-bis (β -chloräthyl)-amin) auch Stickstofflost, Mustargen, Stickstoffsenfgas oder Nitrogen Mustard genannt,



führt im lymphatischen Gewebe zu Kernfragmentation, so daß es zu Schrumpfung und Atrophie des Gewebes kommt. Es hat die gleiche Wirkung am Knochenmark und kann so unerwünschte Nebenerscheinungen wie zum Beispiel Agranulozytose, Thrombopenie und Anämie bedingen.

Gegenüber einer Strahlenbehandlung soll Chlormethin keine Vorteile aufweisen.

Ähnlich wirkt Triäthylenmelamin (TEM)



(2,4,6-Triäthylenimino)-s-triazin.

Jedoch tritt die Wirkung langsamer ein, und die Nebenwirkungen sind weniger stark. Ferner scheint es eine elektive Wirkung auf jugendliche Zellen zu haben.

Gute therapeutische Erfolge wurden weiterhin nach BECKMANN mit Leukeran erzielt. Leukeran wird auch Chlorambucil genannt und ist ein Abkömmling des Nitrogen Mustard.



Bis (β -chloräthyl)-aminophenylbuttersäure

Weitere bei chronischer lymphatischer Leukämie wirksame Mittel sind:

TEPA und Thio-TEPA, Triaethylenphosphoramid bzw. Triaethylthiophosphoramid.

E 39, 2,5-Bis-n-propoxy-3,6-bis-aethylenimino-benzochinon-(1,4).

Endoxan, N,N-Bis-(β -chloraethyl)-N',O-propylenphosphorsäure-esterdiamid.

Je länger die jeweiligen Mittel aber gegeben werden, desto kürzere Remissionen sind zu erzielen.

Auch wegen der toxischen Nebenerscheinungen wird man bei geringen Beschwerden und wenig vergrößerten Lymphknoten möglichst vermeiden, zu derartigen Therapeutika zu greifen.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind Röntgenbestrahlungen einzelner Lymphknotengruppen, der Milz oder des gesamten Körpers. Die Dosen sind individuell sehr verschieden, schon 100 r - 200 r sind u.U. wirksam.

Ebenso kann radioaktiver Phosphor in der Form eines Natriumphosphates (P^{32}) gegeben werden. LAWRENCE beschreibt diese Methode.

Radioaktiver Phosphor, der β -Strahlen aussendet, haftet hauptsächlich im Knochenmark, Lymphknoten, Leber und Milz. Man gibt ein- oder zweimal wöchentlich (im Verlauf von vier bis acht Wochen) 1 bis 2 Millicurie.

Seltener findet Au^{198} Verwendung. Es ist ein β - und γ -Strahler.

Bei den radioaktiven Substanzen ist die erforderliche Dosis von Patient zu Patient sehr verschieden.

V. URSACHE DER LEUKÄMIE

Bis heute ist die Ursache der Leukämie nicht bekannt.

In den leukämischen Zellen treten Änderungen auf, wodurch die unreifen Leukozyten (bzw. Lymphozyten) die Fähigkeit verlieren, den Kräften zu antworten, die normalerweise ihre Proliferation und Maturation hervorrufen. (FURTH)

Von VIDEBAEK, FURTH und LAW wird die Meinung vertreten, daß das Zusammenwirken verschiedener Veränderungen und Bedingungen eine Leukämie erzeugen kann. Das würde bedeuten, daß erst die Summation von Reizen zu einem bestimmten Zeitpunkt die Krankheit hervorruft. Eine gewisse Wirkung auf die Entstehung der Leukämie nach REVOL und FORKNER haben:

Geschlecht, Alter, Rasse, Erbmasse, Traumen, Mangelkrankheiten, Wetterverhältnisse, Veränderungen im Hormonspiegel, Antikörperbildung, körperlicher Allgemeinzustand, Medikamente, Infektionen, Röntgenbestrahlungen, Viren, Genmutationen und Plasmaveränderungen.

Die Leukämie entsteht nach KAPLAN nicht abrupt, sondern es geht ihr immer eine präleukämische Phase voraus.

Daß Alter und Geschlecht für bestimmte Leukämieformen prädisponierend sind, ist durch statistische Erhebungen erwiesen.

Ebenso scheinen nach SCOTT und VIDEBAEK Leukämien gehäuft familiär aufzutreten, was für eine mögliche Erblichkeit der Krankheit sprechen würde. Die Disposition für Leukämie wird dominant vererbt und bei 10% der Bevölkerung gefunden. Bei den familiär auftre-

tenden Leukämiefällen ist der Krankheitsverlauf schneller als normal.

Auch gehäuftes Auftreten von Leukämie im Winter und Frühling ist durch verschiedene Autoren statistisch festgestellt worden (HAYES, STEWARD, HEWITT).

HAYES nimmt als Ursache für das saisonbedingte Auftreten der Leukämie an, daß eine Verbindung der Leukämie mit jahreszeitlich unterschiedlich auftretenden Infektionen besteht.

Die Annahme, daß Röntgenbestrahlungen Leukämien erzeugen können, ist tier-experimentell bewiesen worden.

Und zwar ist bei Mäusen, die Röntgenbestrahlungen ausgesetzt werden, ein Anstieg der Leukämiefälle zu beobachten (MARCH).

Aus Beobachtungen von FOLLEY in Hiroshima und Nagasaki an Überlebenden der Atombombenexplosionen hat sich ergeben, daß die Häufigkeit der Leukämie bei der einer Bestrahlung ausgesetzten Bevölkerung größer war als bei der nicht bestrahlten. Die Zahl der Leukämiefälle war um so größer, je näher die Menschen dem Explosionszentrum waren.

Es entstanden hauptsächlich akute und chronische myeloische Leukämien, seltener trat eine chronische lymphatische Leukämie auf.

MARCH konnte in einer Beobachtungsreihe, die sich über 20 Jahre erstreckte, feststellen, daß Röntgenologen neunmal häufiger an Leukämie (überwiegend myeloischer) erkrankten als andere Ärzte.

Nach MEYER-LAACK reagiert das Knochenmark bei kürzerer Röntgenbestrahlung als erstes mit einer Leukämie, bei längerer Einwirkung können Karzinome entstehen. Und zwar wird angenommen, daß bei Ausfall eines wachstumshemmenden Hormons eine Leukämie, bei Ausfall eines Gens ein Karzinom entsteht.

In neuester Zeit wird besonders die Virusätiologie der Leukämie diskutiert.

Experimente von GROSS an bestimmten Mäuse- und Hühnerstämmen haben gezeigt, daß sich tatsächlich zellfreie Blut- und Gewebeextrakte von kranken Tieren herstellen lassen, die bei gesunden Tieren eine Leukämie erzeugen.

Es können alle die Leukämieformen auf diese Weise übertragen werden, die

1. spontan entstanden sind,
2. durch Röntgenbestrahlung induziert wurden,
3. sich durch Verabreichung von karzinogenen Chemikalien entwickelt haben.

Ein Mäuseleukämie-Virus wurde zuerst von GROSS entdeckt, Gegenwärtig werden wenigstens acht solcher Agentien unterschieden. Unter ihnen das GROSS, SCHWARTZ, FRIEND, STEWARD, EDDY, KAPLAN, BREYERE-MOLONEY, MOLONEY sowie RAUSCHER Agens (zit. n. HILLEMANN).

Alle haben eine Größe von ungefähr 70 - 100 m μ .

1951 berichtete L. GROSS zum erstenmal über die Entwicklung von Leukämie bei C3H/Bi Mäusen, nach Injektion zellfreien Extraktes aus leukämischem Gewebe der AK-Maus. Die Injektionen erfolgten in der Neugeborenen-Periode. 1957 wurde von GROSS aus diesem zellfreien Extrakt ein besonders potenter Virusstamm entwickelt, der heute Passage-A-Virus genannt wird.

Durch Untersuchungen an Mäusestämmen hat GROSS folgende Erfahrungen gemacht:

Es können zwei Mäuseleukämiearten unterschieden werden:

1. Spontan entstandene Leukämie.
2. Induzierte Leukämie (durch Röntgenstrahlen oder karzinogene Chemikalien).

Die erstere, die sich in bestimmten Mäusestämmen entwickelt, wird durch ein filtrierbares übertragbares Virus hervorgerufen. Dieses Virus verursachte bei weiterer Inokulation von Mäusen nicht immer Leukämien, sondern rief auch bilaterale Parotiskarzinome oder subkutane Fibrosarkome hervor.

Zellfreie Extrakte aus Parotiskarzinomen können bei anderen Mäusen eine Leukämie erzeugen.

Auch Organextrakte von gesunden Tieren können teilweise Parotistumoren hervorrufen, ebenso eine über lange Zeit durchgeführte Cortison-Behandlung. GROSS nimmt an, daß bei vielen Individuen latent auftretende Viren durch bestimmte Stoffe aktiviert werden und dann Leukämie oder Tumor erzeugen können. Diese Viren werden angeblich intrauterin von Mäuse-Generation zu Generation übertragen.

Schlüsse über die Erbllichkeit der Leukämie beim Menschen können aus diesen am Tier gewonnenen Erfahrungen nicht gezogen werden.

Die GROSS'sche Leukämie beginnt gewöhnlich im Thymus. Vor der Entwicklung der Leukämie kommt es zunächst zu einer kortikalen Atrophie des Thymus, dann zur Regeneration. GROSS nimmt an, daß ein Leukämie-Virus in vielen Individuen latent vorhanden ist, und daß zum Beispiel ionisierende Strahlen dieses latente Leukämie-Virus aktivieren und dadurch die Krankheit erzeugen. Ebenso könnte eine Aktivierung durch karzinogene Chemikalien oder Hormone verursacht werden.

Auch RAUSCHER beschreibt ein nach ihm benanntes Mäuseleukämie-Virus, das in 90-100% bei verschiedenen Mäusestämmen eine Erkrankung hervorruft. Die Erkrankung hat zwei Phasen, eine erste erythrozytopoetische Phase mit Splenomegalie. Bei den Mäusen, die diese Phase überleben, entwickelt sich (30 bis 40 Tage nach Inokulation) eine lymphatische Leukämie.

Lymphatisches Gewebe konnte leicht transplantiert wer-

den und tötete 100% der Empfänger.

16 Tage nach der Inokulation kam es bei infizierten Tieren zu intensiver Virämie.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen durch DALTON (zit. v. RAUSCHER) von Megakaryozyten und Plasmazentrifugaten ergaben, daß das Virus von einer doppelten Membran begrenzt und 95-110 m μ groß ist. Ein zentral lokalisiertes Nukleoid war ungefähr 55 m μ groß.

Obwohl bei vielen Tieren Malignome durch Viren hervorgerufen werden, hat man Gleiches noch nicht für den Menschen nachweisen können, entweder weil (wie HILLEMANN meint) das Virus maskiert ist oder nur sehr kurz im bösartigen Gewebe existiert. Von verschiedenen Viren (Variola Virus, Rous Sarcoma Virus, SE Polyoma Virus) ist es bekannt, daß sie in der Zellkultur maligne Transformation bzw. chromosomale Veränderungen hervorrufen (nach HILLEMANN).

Für die infektiöse Theorie spricht nach MEYER-LAACK ebenfalls, daß eine leukämisch veränderte Zelle, die in gesundes Knochenmark (also mesenchymales Gewebe) übertragen wird, eine Leukämie entstehen läßt. Ebenso gelang die subcutane Übertragung menschlicher Leukämiezellen (einer Myeloblastenleukämie) auf Cortison behandelte Ratten, wie von STICH angegeben wird.

Ob allerdings diese Beobachtungen an Tieren auch für den menschlichen Organismus gültig sind, ist fraglich und wird von vielen Seiten bestritten.

Von SCHÖN und TISCHENDORF wird angegeben, daß auf dem Boden chronischer Entzündungen im Unterhautfettgewebe Lymphfollikel entstehen, die die Matrix für leukämische Infiltrate bilden. Ob aber diese Infiltrate der primäre Entstehungsort der Leukämie sind oder ob sie nur sekundär im Verlaufe der Krankheit auftreten, ist unklar.

VI. LEUKÄMIE UND KARZINOGENESE

Bei Experimenten an Mäusen wurde von GROSS festgestellt, daß ein zellfreier, leukämieerzeugender Gewebeextrakt bei einigen Tieren anstelle der Leukämie Parotiskarzinome, bei anderen subcutane Fibrosarkome hervorrief.

Es besteht also die Möglichkeit, daß ein Agens bei unterschiedlichen Bedingungen oder veränderter Reaktionslage des Organismus verschiedene Krankheiten erzeugt. Aber auch in diesem Falle ist es fraglich, ob ähnliches im menschlichen Organismus möglich ist, d.h. ob die chronische lymphatische Leukämie und die gleichzeitig auftretenden Karzinome durch denselben "Stoff" (Virus?) hervorgerufen werden können.

RUBIN hat z.B. beobachtet, daß Rous Sarkom Viren (RSV) häufig mit Vogelleukämie-Viren (RAV) vergesellschaftet sind.

Er nimmt an, daß RA-Viren durch Mutation aus RS-Viren entstehen, oder RS-Viren nach vielen Passagen zu RA-Viren werden.

Auf gleichem Wege könnte aus einem Karzinom-Virus ein Leukämie-Virus oder umgekehrt entstehen.

Auch wenn die Kopplung dieser beiden Erkrankungen aus einer Entstehungsursache heraus bisher nicht bekannt ist, so bleibt immer noch die Möglichkeit offen, ob nicht sekundär auf dem Boden leukämischer Gewebeumbildungen Karzinome entstehen können.

Von MEYER-LAACK wurde z.B. ein Patient mit chronischer lymphatischer Leukämie beobachtet, der gleichzeitig leukämische Hautinfiltrate und mehrfache Hautkarzinome entwickelte. Ob letztere auf dem Boden der lymphatischen Infiltrationen entstanden sind, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Jedoch besteht auch hier die Möglichkeit

(wie bei der Leukämieentstehung), daß die Summation mehrerer Reize zu einem bestimmten Zeitpunkt einen Tumor erzeugt.

Der mögliche Einfluß der leukämischen Infiltrate auf die Entwicklung der Hautkarzinome könnte nach MEYER-LAACK sein:

1. Die lymphatisch-leukämischen Zellinfiltrate regen die Proliferation der generativen Epidermisschicht an.
2. Das Infiltrat wirkt als chronisch, entzündlicher Prozeß und bereitet dem wuchernden Epithel den Weg in die Subcutis.
3. Das Infiltrat ist eine zweite blastomatöse Noxe und führt in der präkanzerösen Haut zur Beschleunigung der Karzinomentwicklung.

Ebenso könnten zum Beispiel lymphatische Infiltrate in der Leber zu einer Leberschädigung führen, so daß Gallensäuren und Sexualhormone in das kanzerogene Methylcholanthren umgewandelt werden (HEILMEYER).

Wie schon oben erwähnt, könnte durch die Therapie der Leukämie mit Zytostatika oder Röntgenbestrahlungen die Grundlage für die Entstehung eines malignen Tumors gegeben sein.

Unter den gleichzeitig mit der Leukämie auftretenden Tumoren finden sich auch solche des lymphatischen Systems, z.B. Lymphosarkom. Aber das Zusammentreffen mit diesen Krankheiten ist sehr selten. Die meisten Autoren neigen zu der Ansicht, daß es sich um eine zufällige Koinzidenz handelt, wenn beide Krankheiten gemeinsam auftreten.

Von anderer Seite z.B. von HEILMEYER wird aber die Ansicht vertreten, daß die Tumoren des lymphatischen Systems nicht als unabhängige Zweitkrankheiten angesehen werden können, da sie pathogenetisch nicht von der

lymphatischen Leukämie abzutrennen sind, also keinen gesonderten Ursprung haben.

Von KEISER werden zwei Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie mit gleichzeitig bestehendem Morbus Hodgkin beschrieben. Hier wird die Meinung vertreten, daß sich Hodgkin-Zellen und die Sternberg'schen Riesenzellen auch aus den lymphatischen Zellen und nicht nur aus Reticulumzellen entwickeln können.

Da alle zellulären Komponenten des lymphatischen Gewebes aus denselben mesenchymalen Stammzellen entstehen, ist die Transformation einer in eine zweite lymphatische Krankheit nicht verwunderlich.

Lymphosarkom, Morbus Hodgkin, Reticulosarkom und die lymphatische Leukämie sind nach CUSTER maligne mesenchymale Tumoren, die sich nur durch Grad und Typ der Differentiation unterscheiden.

Eine einzige neoplastische Einheit hat also eine Anzahl von Varianten.

VII. SCHLUSSFOLGERUNG

Aus den oben beschriebenen Beobachtungen geht hervor, daß bis jetzt noch nicht eindeutig gesagt werden kann, ob es sich bei den gleichzeitig mit einer chronischen lymphatischen Leukämie auftretenden malignen Tumoren um wirkliche Zweitkrankheiten handelt.

Dennoch stehen sich zwei grundsätzlich unterschiedliche Meinungen gegenüber, die im folgenden noch einmal kurz umrissen werden sollen.

I. Wegen der relativ häufigen Kombination der beiden Erkrankungen muß die Möglichkeit angenommen werden, daß der leukämische Prozeß selbst das Entstehen der Karzinome irgendwie beeinflußt und daß es sich nicht um ein rein zufälliges Zusammentreffen der beiden Krankheiten handelt (VIDEBAEK).

Ebenso ist es auch möglich, daß die Tumoren ihrerseits einen Einfluß auf die Leukämie ausüben.

Bei gegenseitiger Einflußnahme der beiden Krankheiten aufeinander wäre die Bezeichnung "Zweitkrankheit" nicht mehr zutreffend.

II. Im Gegensatz dazu wird die Meinung vertreten, daß bei der Koexistenz der chronischen lymphatischen Leukämie und maligner Tumoren das Lebensalter eine wichtige Rolle spielt. Kinder mit Paraleukoblastenleukämie haben zum Beispiel viel weniger als alte Menschen mit chronischer lymphatischer Leukämie die Aussicht, auch noch an einem Karzinom zu erkranken, denn die Alterskurve bei chronischer lymphatischer Leukämie stimmt beinahe genau mit der Alterskurve der Krebserkrankungen überein.

Das würde bedeuten, daß pathogenetisch kein Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten besteht und keine der Erkrankungen Einfluß auf die andere ausübt.

Hier würde ein durch das Alter der Patienten beding-
tes (zufälliges) Zusammentreffen der beiden Krankhei-
ten vorliegen. Dieser Meinung sind z.B. MOERTEL,
FORKNER, BERESFORD, WALTHER, OSGOOD, MIDER und STICH.

Dementsprechend würde die chronische lymphatische
Leukämie nicht öfter mit malignen Tumoren gemeinsam
auftreten, als es der statistischen Wahrscheinlich-
keit entspräche.

Auch die 10 im Wenckebach- und Westend-Krankenhaus in
Berlin beobachteten Fälle geben keinen Aufschluß darüber,
ob zwischen Leukämie und Tumoren ein Zusammenhang be-
steht, sie können lediglich als statistischer Beitrag
gewertet werden.

LITERATURANGABEN

- Alexander, H.L., and
L.D. Thompson: Autohemagglutination in chron.
Leukemia.
J.A.M.A. 85, 1707 (1925)
- Anderson, W.A.D.: Pathology. S. 915, Forth Edition
The C.V. Mosby Company, St. Louis
(1961)
- Axelrod, A.R., and
L. Berman: Multiple squamous cell carcinoma
of the skin associated with
chronic lymphatic leukemia.
Arch. Dermat. a.Syph. 60, 625 (1949)
- Axelrod, A.R.,
L. Berman, and
R.V. Murphy: Effects of Triethylene Melamine.
Amer.J.Med. 15, 684 (1953)
- Bach, W.: zit. n. Heilmeyer, L. und Hittmair,
A.:
Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd.IV, 472 (1963), Urban und
Schwarzenberg. München, Berlin,
Wien
- Beckmann, H.: The nature, action and use of
Drugs. Second Edition. (1961)
W.B. Saunders Company, Philadelphia
and London
- Bennet, J.H.: zit. n.Heilmeyer, L. and A.Hitt-
mair:
Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd.IV, 372 (1963), Urban und
Schwarzenberg. München, Berlin,
Wien
- Beresford, O.D.: Chronic lymphatic leukemia asso-
ciated with malignant disease.
The British Journal of Cancer
Vol. VI, No. 4, (1952)
- Berman, L.: Malignant lymphomas. Their classi-
fication and relation to leukemia.
Blood 8, 195 (1953)

Chirigos, M.A.,
F.J. Rauscher, and
I.A. Kamel:

Studies with the murine leuko-
genic Rauscher virus. II. Chemo-
therapy of virus-induced lymphoid
leukemia.
Cancer Res. 23, 1646-50 Nov.
(1963)

Cornes, J.S.,
T.C. Jones, and
G.B. Fisher:

The incidence of carcinoma in
patients dying from leukemia,
malignant disorders of plasma
cells, and malignant lymphoma.
Brit.J.Cancer 15, 200 (1961)

Cornes, J.S.,
M.M. Wallace, and
B.C. Morson:

Benign lymphomas of the rectum
and anal canal: A study of 100
cases.
Journ.o.Path.and Bact., 371 (1961)

Cowling, D.C.,
D. Quaglino, and
F.G.J. Hayboe:

Plasma factors in leukemia.
Acta haematologica (Basel) 31,
249-61 (May 1964)

Craigie, D.:

zit. n. Heilmeyer, L. und A. Hitt-
mair:
Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd.IV, 372 (1963). Urban und
Schwarzenberg. München, Berlin,
Wien

Custer, R.P.:

zit. n. Heilmeyer, L. und A. Hitt-
mair:
Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd.IV, 374 (1963). Urban und
Schwarzenberg. München, Berlin,
Wien.

Custer, R.P., and
W. Bernhard:

The interrelationship of Hodgkin's
Disease and other lymphatic
tumors.
Amer.J.o.med.Sci. 261, 625 (1948)

Dalton, A.J.:

zit. n. Rauscher, F.J.:
A virus-induced disease of mice
characterized by erythrocytopoi-
sis and lymphoid leukemia.
Journ.National Cancer Inst. 29,
515-43 (1962)

- Dameshek, W., and
F. Gunz: Leukemia.
Grune + Stratton. New York, London (1958)
- Dausset, J., and
V. Schwarzman: Influence of age and sex upon
frequency and cytologic types of
human leukemias. Evidence of a
myeloid : lymphoid antagonism.
Blood 6, 976 (1951)
- Decastello, A.: Beitrag zur Kenntniss der fami-
liären Leukämie.
Med.Klin. 35, 1255 (1939)
- Deenstra, H.,
M.C. Verloop und
A. de Minjer: Lymphatische Leukämie und Krebs.
Med.Klin. 2, 1296 (1949)
- Dulaney, A.D.,
M. Maxey,
M.G. Schillig, and
M.F. Goss: Neoplasmas in C3H Mice which re-
ceived AK-leukemic extracts when
newborn.
Cancer Research 17, 809 (1957)
- Ehrlich, P.: Farbenanalytische Untersuchungen
zur Histologie und Klinik des
Blutes.
Berlin (1891), I.T.
- Engelbreth-Holm, J.: zit. n. A. Videbaek:
Heredity in human leukemia and
its relation to cancer.
H.K. Lewis + Co. Ltd. London (1947)
- Falkenstein, D., and
W.M. Fowler: zit. n. Dausset, J. and V. Schwarz-
man:
Influence of age and sex upon
frequency and cytologic types of
human leukemia.
Blood 6, 976 (1951)
- Folley, J.H.,
W. Borges, and
T. Yamawaki: The incidence of leukemia in sur-
vivors of the A-bomb in Hiroshima.
Am.J.Med. 13, 311 (1952)
- Porkner, C.E.: Leukemia and allied disorders.
Macmillan Comp., New York (1938)

- Fuhs: Multizentrische Basalzellenepithel-
iome bei lymphatischer Leukämie.
Dermat. Wochschr. 85, 1533 (1927)
- Furth, J.: Recent study on the etiology and
nature of leukemia.
Blood 6, 964 (1951)
- Furth, J.,
H.W. Ferris, and
P. Reznikoff: Relation of leukemia of animals
to leukemia of man.
J.A.M.A. 105, 1824 (1935)
- Gell, P.G., and
R.R.A. Coombs: Clinical aspects of immunology.
S. 288 u.f.
F.A. Davis Company, Philadelphia
(1963)
- Georgii, A.: Die Virusätiologie der Mäuseleu-
kämien. Ergebnisse der allgemeinen
Pathologie und pathologischen
Anatomie. Bd. 42, 93 (1962)
- Gertler: Lymphatische Leukämie bei gleich-
zeitigem Hautkarzinom.
Zentralbl. f. Haut- und Geschlechts-
krankheiten. 68, 271 (1942)
- Goodman, S.B., and
M.H. Block: The histogenesis of Gross's viral
induced mouse leukemia.
Cancer Res. 23, 1634-40 (Nov. 1963)
- Gross, L.: Viral etiology of "spontaneous"
mouse leukemia.
Cancer Res. 18, 371 (1958)
- Gross, L.: Viral etiology of mouse leukemia.
Cancer 9, 778 (1956)
- Gross, L.: Is leukemia caused by a trans-
missible virus?
Blood 9, 557 (1954)
- Gross, L.: Viruses, Nucleic Acids and Cancer,
A Collection of Papers Presented
at the Seventeenth Annual Sympo-
sium of Fundamental Cancer Research,
403 (1963) Published for the Uni-
versity of Texas M.D. Anderson.
Hospital and Tumor Institut. The
Williams and Wilkins Company, Bal-
timore

Gross, R.,
R. Wildhack und
H. Steiner:

Klinisch statistische Übersicht über
900 Leukosen.
Dtsch.Med.Wchschr. 83, 1974 (1958)

Guash, J.:

Herédité des Leucemies.
Sang 25, 384 (1954)

Guglielmo, G.:

Lymphosarkom und lymphatische
Leukämie.
Clin.Med.Generale, Univ.Rom.
Sc.med.ital. 3, 620 (1955)

Hayes, Stewart, Hewitt:

zit. n. M.R. Hillemann:
Viruses, Nucleic Acids and Cancer.
A Collection of Papers Presented
at the Seventeenth Annual Sympo-
sium of Fundamental Cancer Research,
589 (1963), Published for the
University of Texas M.D. Anderson.
Hospital and Tumor Institut.
The Williams and Wilkins Company,
Baltimore.

Heilmeyer, L.:

Pertussis mit lymphatischer Leuko-
se gleichender Lymphocytose.
Med.Klin. 20, 487 (1946)

Heilmeyer, L. und
H. Begemann:

Handbuch der Inneren Medizin. Bd.II,
573
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1951)

Heilmeyer, L. und
A. Hittmair:

Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd.I (1957), Bd.IV (1963)
Urban und Schwarzenberg. München,
Berlin, Wien

Hillemann, M.R.:

Viruses, Nucleic Acids and Cancer.
A Collection of Papers Presented
at the Seventeenth Annual Sympo-
sium of Fundamental Cancer Research,
589 (1963), Published for the
University of Texas M.D. Anderson.
Hospital and Tumor Institut.
The Williams and Wilkins Company,
Baltimore.

Hyman, G.A.,
J.E. Ultmann, and
C.A. Slanetz:

Chronic lymphocytic leukemia or
lymphoma and carcinoma of the colon.
(Correlation with blood Typ A).
J.A.M.A. 186, 1053-56 (Dec. 1963)

- Jacobson, O.: zit. n. Videbaek, A.:
Heredity in Human Leukemia and its
Relation to Cancer.
(1947) H.K. Lewis + Co. Ltd., London
- Kaliampetsos, G.: Kommen Blutkrankheiten und Karzino-
me unter den Verwandten von Leukä-
miekranken gehäuft vor?
Dtsch.med.Wschr., 1783 (1954)
- Kaplan, H.S.: Etiology of leukemia.
Cancer Research 14, 535 (1954)
- Keiser, G.: Zwei Fälle von chronisch lymphä-
tischer Leukämie und Morbus
Hodgkin.
Acta haematol. 26, 29 (1961)
- Kleeman, Ch.: Lymphocytic Leukemoid Reaction
Associated with Primary Carcinoma
of the Breast.
Am.J.Med. 10, 522 (1951)
- Krim, M.,
L.M. Meyer,
J. Rosenthal, and
N.B. Ritz: Conversion of lymphocytic leukemia
to Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 89, 297 (1952)
- Lanier, P.F.: Sternal marrow in patients with
metastatic cancer.
Arch.Int.Med. 84, 891 (1949)
- Law, L.W.: Recent advances in experimental
leukemia research.
Cancer Research 14, 695 (1954)
- Lawrence, J.H., and
W.G. Donald: The incidence of cancer in chronic
leukemia and in polycythemia vera.
Amer.J. o.Med.Sc. 237, 488 (1959)
- Lawrence, J.H.,
R.L. Dobson,
B.V.A. Low-Beer, and
B.R. Brown: Chronic myelogenous leukemia.
J.Amer.Med.Asn. 136, 672 (1948)
- Links, A. und
B. Freudenberger: zit.n. Heilmeyer, L. und A. Hitt-
mair:
Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd. IV, 467 (1963) Urban und
Schwarzenberg. München, Berlin,
Wien

- Lührs, W.: Gesellschaft für klin. Med., Berlin, Sitzung vom 9.4.1952
Ztschr. Inn.Med., 816 (1952)
- Lührs, W.,
J. Schamel und
H.H. Lotz: Über das zusätzliche Auftreten eines Karzinoms bei einer mit TEM behandelten bösartigen Systemerkrankung.
Z.ges.Inn.Med. 9, 295 (1954)
- March, H.C.: Leukemia in radiologists in a 20 Year Period.
Am.J.Med.Sci. 220, 282 (1950)
- Meyer-Laack, H.: Leukämie und Karzinogenese.
Arch.f.Geschw.Forschg. 1, Bd.3 (1951)
- Mider, G.B.,
J.A. Schilling,
J.C. Donovan, and
E.S. Rendall: A study of other cancers arising in patients with primary malignant neoplasmas of the stomach, uterus, breast, large intestine or hematopoietic system.
Cancer 5, 1104 (1952)
- Miller, G.D.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemia.
Annal.of Int.Med. 57, 703 (1962)
- Moertel, C.G., and
A.B. Hagedorn: Leukemia and lymphoma and coexistent primary malignant lesions.
Blood 12, 788 (1957)
- Moertel, C.G.,
M.B. Dockerty, and
A.H. Baggenstoss: Multiple primary malignant neoplasmas.
Cancer 14, 221 (1961)
- Moeschlin, S.: Therapie-Fibel der inneren Medizin für Klinik und Praxis. S. 24, 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- Morrison, M.,
F. Feldmann, and
A.A. Samwick: Carcinoma and leukemia.
Ann.Int.Med. 20, 75 (1944)

- Odegaard, A.: zit. n. Heilmeyer, L. und A. Hitt-
mair:
Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd. IV, 466 (1963), Urban und
Schwabenberg. München, Berlin
Wien
- Osgood, E.E., and
J.S. Seaman: Treatment of chronic leukemias.
J.Am.Med. Assn. 150, 1372 (1952)
- Otto, H.: Über Zweitkrankheiten bei Leukosen.
Z.ges. Inn.Med. 15, 488 (1960)
- Pisciotta, A.V., and
J.S. Hirschboeck: Therapeutic considerations in
chronic lymphocytic leukemia.
A.M.A. Archives of internal Me-
dicine 99, 334 (1957)
- Rauscher, F.J.: A virus-induced disease of mice
characterized by erythrocytopoi-
sis and lymphoid leukemia.
Journ.National Cancer Inst. 23,
515-43 (1962)
- Revol, L.,
C. Millet et Thivollet: A propos de l'étiologie de la
Leucose aigue.
Sang 25, 825 (1954)
- Rosenthal, M.C.,
A.V. Pisciotta,
Z.D. Komninos,
H. Goldenberg, and
W. Dameshek: The auto-immun-hemolytic anemia
of malignant lymphocytic disease.
Blood 10, No. 3, 197 (1955)
- Rubin, H., and
P.K. Vogt: An Avian leukosis virus associated
with stocks of Rous Sarcoma Virus.
Virology 17, 184 (1962)
- Saupe, E.: Bestrahlungswirkung bei gleichzei-
tiger Erkrankung an aleukämischer
Lymphadenose und metastasierendem
Magenkarzinom.
Wien.Klin.Wschr. 36, 1104 (1936)
- Schinz, H.R., und
Th. Reich: Über die Häufigkeit der Todesfäl-
le an Leukämien in der Schweiz und
deren Wandlung in den letzten Jah-
ren.
Onkologia 13, 393 (1960)

- Schoen, R. und
W. Tischendorf: Klin. Pathologie der Blutkrank-
heiten. 371, 487
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1950)
- Scott, R.B.: Leukemia.
Lancet 1, 1162 (1957)
- Stich, W. und
H. Erhard: Krebs und Leukämie.
Med.Klin. 17, 746 (1957);
Med. Klin. 53, 69 (1958)
- Stich, W. und
H. Langhammer: Multiple Karzinome und Leukämie
Münch.Med.Wschr. 103, 502 (1961)
- Themel, K.G.: Über das Zusammentreffen von
Bronchialkarzinom und Leukämie
Med. Welt 1, 186 (1955)
- Videbaek, A.: Some clinical aspects of leukemia.
Acta Haematolog. 24, 54 (1960)
- Videbaek, A.: Heredity in human leukemia and
its relation to cancer.
H.K. Lewis + Co. Ltd., London
(1947)
- Virchow, R.: Vorlesungen über Pathologie. Bd.1:
Die Cellular-Pathologie in ihrer
Begründung auf physiologische und
pathologische Gewebelehre. 4.Aufl.,
201
Verlag von August Hirschwald,
Berlin (1871)
- Virchow, R.: zit. n. R. Virchow:
Vorlesungen ü.Path.: s.o.
Archiv I, 563 (1847)
- Vogt, P.K., and
H. Rubin: Studies on the essay and multi-
plication of avian myeloblastosis
virus
Virology 19, 92 (1963)
- Walther, H.E.: Gleichzeitiges Vorkommen von bö-
artigen Geschwülsten und System-
erkrankungen.
Radiolog. Clin. XX, 405 (1951)

Weiner, J.J., and
A.M. Sala:

Chronic lymphatic leukemia
associated with carcinoma.
J. Abdm. Surg. 3, 15 (1961)

Weitzel, R.A.:

Carcinoma coexistent with
malignant disorders of plasma
cells.
Cancer 11, 546 (1958)

Wiener, A.S.,
E.B. Gordon, and
C. Gallop:

Studies on autoantibodies in
human sera.
J. Immunology 71, 58 (1953)

Wipham, T.:

Transactions Path. Soc. London
29, 313 (1878)

Woolley, G.M., and
M.C. Small:

Experiments on cell-free trans-
missions of mouse leukemia.
Cancer 9, 1102 (1956)

L e b e n s l a u f

Am 8. Oktober 1940 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Viktor Satory in Berlin geboren.

Die Grund- und Oberschul Ausbildung erfolgte in Berlin-Steglitz, hier bestand ich im Februar 1959 am Fichtenberg-Gymnasium das Abitur.

Darauf begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und legte hier im Januar 1966 das Staatsexamen ab.

Abgesehen von einem neunmonatigen Studienaufenthalt in den USA, wo ich auch meinen jetzigen Mann kennenlernte, studierte ich ausschließlich an der Freien Universität.

Ich habe bis jetzt die internistische und chirurgische Pflichtassistentenzeit absolviert und arbeite zur Zeit im Städtischen Wenckebach-Krankenhaus Berlin auf der Chirurgischen Abteilung.

